

617.967  
Suk  
n e.1

KARYA AKHIR

RESPON KARDIOVASKULER PREMEDIKASI KLONIDIN PER ORAL  
2  $\mu$ G/KGBB, 3  $\mu$ G/KGBB, 4  $\mu$ G/KGBB, DAN 5  $\mu$ G/KGBB  
PADA LARINGOSKOPI INTUBASI



Oleh :

IG.L.Sukamto  
NIP : 140 191 850

BAGIAN ANESTESIOLOGI FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS DIPONEGORO  
SEMARANG  
1998

## LEMBAR PENGESAHAN

Diajukan sebagai salah satu syarat dalam menjalani :

**PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS BIDANG ANESTESIOLOGI**

**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO**

**SEMARANG**

Telah diperiksa dan disetujui :

Pembimbing :



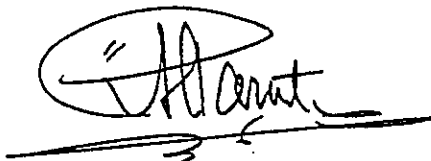
Dr. MARWOTO, SpAn

NIP. 130516880

Ketua Bagian Anestesiologi

Fakultas Kedokteran UNDIP

Semarang



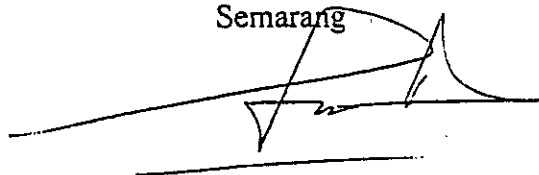
Dr. MARWOTO, SpAn

NIP. 130516880

Ketua Program Studi Anestesiologi

Fakultas Kedokteran UNDIP

Semarang



Dr. SOENARJO, SpAn. KIC

NIP. 130352558

## KATA PENGANTAR

Puji sukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya kami dapat menyelesaikan penelitian ini.

Penelitian ini kami lakukan dalam rangka memenuhi salah satu persyaratan dalam menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis Bidang Anestesiologi di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini kami sampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada yang terhormat :

1. Prof. Dr. Haditopo Tjokrohadikusumo (Alm.)

Pendahulu dan Guru Besar Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

2. Dr. M. Anggoro DB Sachro, DTM&H, SpAk.

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

3. Dr. Sulaeman, SpA, MARS.

Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang.

4. Dr. Soenarjo, SpAn, KIC.

Ketua Program Studi Bidang Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro.

5. Dr. H. Marwoto, SpAn.

Ketua Bagian/SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang, sekaligus pembimbing kami dalam penelitian ini.

6. Seluruh Staf Pengajar/Dokter Spesialis Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RS Dr. Kariadi Semarang.

7. Seluruh rekan-rekan Residen Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

8. Seluruh Staf Perpustakaan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang.

9. Segenap Staf Perawat dan Tata Usaha Bagian/SMF Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang/RS. Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini perkenankanlah kami dengan segala kerendahan hati dan rasa cinta yang mendalam kami sampaikan terima kasih kepada, ayah dan ibu (almarhumah), istri dan ketiga anak kami yang selalu memberikan semangat sehingga penelitian ini selesai.

Kami menyadari karya akhir ini masih jauh dari sempurna maka kritik dan saran sangat kami harapkan demi perbaikan.

Akhirnya atas segala kesalahan dan kekhilafan yang kami lakukan selama menjalani pendidikan, kami mohon maaf sebesar-besarnya.

Hormat kami

IG.L.Sukamto

## **ABSTRACT**

### **CARDIOVASCULAR RESPONS OF ORAL CLONIDINE PREMEDICATION**

**2  $\mu$ g/kgBW, 3  $\mu$ g/kgBW, 4  $\mu$ g/kgBW, AND 5  $\mu$ g/kgBW**

### **IN INTUBATION LARYNGOSCOPY**

The response of cardiovascular oral clonidine premedication has been studied with the various doses in intubation laryngoscopy. More dosage of oral clonidine premedication, will more affect the decrease of blood pressure and heart rate response in intubation laryngoscopy. The aim of the study is to define the oral clonidine premedication dose which is most effective to the cardiovascular response in intubation laryngoscopy.

The " Sample Stratified Random Sampling " study to 100 patients in the Central Surgical Operation Instalation in Dr. Kariadi General Hospital Semarang during 4 months ( March - June '98 ) has been divided into 5 groups. The subyect of the study are patients undergoing elective operations with general anesthesia and intubation facilities, male and female, 16 - 60 years age, ASA I - II, with normal blood pressure, and without any contraindication to the medicines which is used, and no certain condition in drinking any sedative medicines or antihypertension and is according to the study.

After selection, the patients are divided into 4 treatment groups and 1 control group which contains each 20 patients. All of the groups are premedicated with sulfas atrophine

0,01 mg/kgBW intramuscular and oral clonidine 2,3,4,5 µg/kgBW and without clonidine in the control group, 90 minutes before induction. Cristaloid fluid is given to replace the fasting period. Induction with penthotal 5 mg/kgBW intravenous and succinylcholine 1,5 mg/kgBW intravenous are used. After relaxation has been activated, the intubation laryngoscopy can be done. Anesthesia is maintained with N<sub>2</sub>O 50 % : O<sub>2</sub> 50 %, enflurane 0,8 - 1,0 vol.% and vecuronium 0,01 mg/kgBW intravenous. The systole blood pressure, diastole blood pressure, mean arterial pressure and heart rate has been measured with Criticon Dinamap 845 XT, in the conditions of : I before premedication, II just before induction, III in the induction, IV in the laryngoscopy, V in the intubation and VI just after intubation also 1,3,7 minutes after intubation.

Statistic examination used ANOVA and t - test, with significant  $p < 0,05$ . There did not find the difference between the dose group before premedication (  $p > 0,05$  ), then it was found increas of the different cardiovascular response by significantly appropriate the dose in all of the groups when intubation laryngoscopy (  $p < 0,05$  ).

When the intubation was happened derivation of the different cardiovascular response significantly appropriate the great of premedication dose and solwly down until 7 minutes after intubation (  $p < 0,05$  ), but the different heart rate did not significant (  $p > 0,05$  ) and then if approached the position before premedication.

The study of oral clonidine premedication was able to decrease the cardiovasclar response in intubation laryngoscopy and clonidine premedication dose 5 µg/kgBW was the most effective in decreasing the cardiovascular response

## ABSTRAK

### RESPON KARDIOVASKULER PREMEDIKASI KLONIDIN PER ORAL

2  $\mu\text{g/kgbb}$ , 3  $\mu\text{g/kgbb}$ , 4  $\mu\text{g/kgbb}$ , DAN 5  $\mu\text{g/kgbb}$

### PADA LARINGOSKOPI INTUBASI

Telah diteliti respon kardiovaskuler premedikasi klonidin per oral (po) dengan berbagai dosis pada laringoskopi intubasi.

Semakin besar dosis premedikasi klonidin po semakin besar pula turunnya respon tekanan darah dan laju jantung pada laringoskopi intubasi.

Tujuan penelitian untuk menentukan dosis premedikasi klonidin po yang paling efektif terhadap respon kardiovaskuler pada laringoskopi intubasi.

Penelitian dengan " Sample Stratified Random Sampling" terhadap 100 penderita dibagi 5 kelompok di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang, selama 4 bulan (Maret - Juni 1998) . Subyek penelitian adalah penderita program operasi elektif dengan anestesi umum dan fasilitas intubasi, pria dan wanita, umur 16-60 tahun, ASA I-II, tekanan darah dalam batas normal, tidak terdapat indikasi kontra terhadap obat yang dipakai, tidak sedang minum obat penenang atau anti hipertensi dan bersedia mengikuti penelitian. Setelah dilakukan seleksi penderita dibagi menjadi 5 kelompok yaitu : 4 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol, masing-masing sebanyak 20 orang. Semua kelompok mendapat premedikasi sulfas atropin 0,01 mg/kg berat badan (bb) intra muskuler (im), dan klonidin 2,3,4,5  $\mu\text{g/kgbb}$  po dan kelompok kontrol tanpa klonidin, 90 menit sebelum induksi.

Diberikan cairan kristaloid secukupnya sebagai pengganti puasa. Induksi pentotal 5 mg/kg bb iv, suksinilkolin 1,5 mg/kg bb iv. Setelah rileks buka mulut lakukan laringoskopi intubasi. Rumatan anestesi dengan N<sub>2</sub>O 50% : O<sub>2</sub> 50%, enflurane 0,8-1,0 vol. %, vecuronium 0,01 mg/kg bb iv. Diukur tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata dan laju jantung dengan alat "Critikon Dinamap 845 XT" pada kondisi I sebelum premedikasi, II sesaat sebelum induksi, III waktu induksi, IV saat laringoskopi, V saat intubasi, dan VI sesaat setelah intubasi, dan VII 1,3,7 menit setelah intubasi.

Uji statistik menggunakan Anova dan t-test, dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ . Tidak ditemukan perbedaan diantara kelompok dosis pada sebelum premedikasi ( $p > 0,05$ ), kemudian ditemukan peningkatan respon kardiovaskuler yang berbeda secara bermakna sesuai dosis pada semua kelompok saat laringoskopi intubasi ( $p < 0,05$ ). Setelah intubasi terjadi penurunan respon kardiovaskuler yang berbeda secara bermakna sesuai besarnya dosis premedikasi, dan terus menurun sampai 7 menit setelah intubasi ( $p < 0,05$ ), tetapi pada laju jantung berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$ ) kemudian mendekati posisi sebelum premedikasi.

Penelitian premedikasi po dapat mengurangi respon kardiovaskuler pada laringoskopi intubasi, dan dengan premedikasi klonidin dosis 5 µg/kg bb po adalah yang paling efektif dalam mengurangi respon kardiovaskuler.



## DAFTAR ISI

BAB	HALAMAN
LEMBAR PENGESAHAN .....	-
KATA PENGANTAR .....	i
ABSTRAK .....	iii
DAFTAR ISI .....	vii
I. PENDAHULUAN .....	1
I.1.Latar Belakang Masalah .....	3
I.2.Masalah .....	4
I.3.Tujuan Penelitian .....	4
I.4.Manfaat Penelitian .....	5
I.5.Ruang Lingkup Penelitian .....	5
II. TINJAUAN PUSTAKA .....	6
II.1.Premedikasi .....	6
II.2.Klonidin .....	7
III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KERJA, DAN HIPOTESA	14
III.1. Kerangka Teori .....	14
III.2. Kerangka Konsep .....	15
III.3. Kerangka Kerja .....	16
III.4. Hipotesa .....	17
IV. METODOLOGI PENELITIAN .....	18
IV.1.Desain Penelitian .....	18

IV.2.Bahan Penelitian .....	19
IV.3.Variabel dan Variabel Operasional .....	20
IV.3.1. Variabel .....	20
IV.3.2. Variabel Operasional .....	21
IV.3.3. Hubungan antar Variabel .....	23
IV.3.4. Definisi Operasional .....	24
IV.4. Alat yang Digunakan .....	24
IV.5. Cara Kerja .....	25
IV.6. Pengumpulan Data .....	27
IV.7. Analisa Data .....	28
V. HASIL PENELITIAN .....	29
VI. PEMBAHASAN .....	46
VII. KESIMPULAN .....	53
VIII. SARAN .....	54
IX. DAFTAR PUSTAKA .....	55

## DAFTAR TABEL DAN GAMBAR

Tabel 1.	Data Karakteristik Demografis dan Klinis .....	29
Tabel 2.	Data Jumlah Operasi .....	30
Tabel 3.	Perubahan Rerata Kardiovaskuler (Tekanan Darah Sistol/TS, Diastol/TD, Tekanan Arteri Rata-Rata/TAR, dan Laju Jantung/ LJ) dalam Berbagai Kondisi Perlakuan .....	31
Gambar 1	Grafik Tekanan Darah Sistol (mmHg) dalam Berbagai Kondisi .....	32
Gambar 2.	Grafik Tekanan Darah Diastol (mmHg) dalam Berbagai Kondisi .....	33
Gambar 3.	Grafik Tekanan Arteri Rata-Rata (mmHg) dalam Berbagai Kondisi .....	34
Gambar 4.	Laju Jantung (kali per menit) dalam Berbagai Kondisi.....	35
Tabel 4.	Kenaikan Respon Kardiovaskuler (Tekanan Darah Sistol/TS, Diastol/TD, Tekanan Arteri Rata-Rata/TAR, dan Laju Jantung/ LJ) dalam Prosentase (%) Terhadap Laringoskopi Intubasi	36
Gambar 5.	Grafik Kenaikan Tekanan Darah Sistol dalam Prosentase (%) pada Laringoskopi Intubasi Kelompok Perlakuan dan Kontrol	37
Gambar 6.	Grafik Kenaikan Tekanan Darah Diastol dalam Prosentase (%) pada Laringoskopi Intubasi Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	38

Gambar 7. Grafik Kenaikan Tekanan Arteri Rata-Rata (TAR) dalam Prosentase (%) pada Laringoskopi Intubasi Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	39
Gambar 8. Grafik Kenaikan Laju Jantung (LJ) dalam Prosentase (%) pada Laringoskopi Intubasi Kelompok Perlakuan dan Kontrol.....	40

## BAB I

### PENDAHULUAN

Sebagian besar operasi menggunakan anestesi umum. Data dibawah ini menunjukkan bahwa dari 4015 jumlah operasi sebanyak 2790 (69,49%) menggunakan anestesi umum, sedangkan 804 ( 20,31% ) dengan anestesi lokal serta 421 (10,20%) menggunakan anestesi regional. (Data operasi di Instalasi Bedah Sentral RSUD Dr Kariadi Semarang Januari - Desember 1996)

Timbulnya respon kardiovaskuler pada anestesi umum seperti kenaikan tekanan darah, kenaikan laju jantung, disritmia telah banyak dikurangi dengan fentanil, alfentanil, hidralasin atau nitrogliserin, tetapi belum ada hasil yang memuaskan.(1) Respon kardiovaskuler ini tidak diinginkan pada penderita hipertensi, penyakit arteri koronaria, aneurisma intrakranial dan aneurisma aorta abdominalis (2)

Satoto D dalam penelitiannya menyatakan bahwa pemberian klonidin 0,625  $\mu\text{g/KgBB}$  & 1,250  $\mu\text{g/KgBB}$  intravena 15 menit sebelum induksi, hasilnya tidak menghilangkan sama sekali peningkatan tekanan darah dan peningkatan laju jantung yang terjadi pada laringoskopi dan intubasi.(3)

Muljono membandingkan klonidin 1,25  $\mu\text{g/KgBB}$  dalam RD5% selama 15-20 menit dan lidokain 1,5 mg/KgBB bolus 2 menit sebelum induksi, yang sehari sebelumnya mendapat premedikasi diazepam 20 mg per oral dan petidin 1 mg/KgBB intra muskuler 30-60 menit sebelum induksi. Hasilnya adalah klonidin

lebih baik daripada lidokain terhadap turunnya respon kardivaskuler pada laringoskopi dan intubasi. (4)

Pengaruh premedikasi klonidin terhadap anestesi umum adalah sbb :

- Klonidine 5  $\mu\text{g/KgBB}$  90 menit sebelum operasi mengurangi sevoflurane MAC 1,83-1,53 (5), halotane turune 36%-42% (6), isoflurane turun 38% & 40% (7,8), Fentanil turun 45%, Sufentanil turun 40% (9,10), Tekanan Intra Okuler (11), energi (12), oksigen 8% (13), menurunkan mual muntah setelah operasi (14).
- Klonidin tidak mempengaruhi pH dan isi lambung (15)
- Konidine mempunyai efek analgetik lebih lama 12 jam setelah operasi (16) dan durasi anestesi spinal lebih lama. (17)

Peneliti terdahulu, premediikasi klonidin per oral terhadap respon kardiovaskuler adalah sebagai berikut :

- Mikawa K dkk. premedikasi klonidin per oral dosis 4  $\mu\text{g/KgBB}$  menurunkan tekanan darah dan laju jantung lebih baik daripada dosis 2  $\mu\text{g/KgBB}$  (18).
- Ghignone dkk, klonidin per oral 5  $\mu\text{g/KgBB}$  90 menit sebelum laringoskopi dan intubasi mengurangi respon kardiovaskuler tekanan darah sistol dan diastol turun 25% serta laju jantung 20% (19). Tekanan darah sistol/diastol turun 151 menjadi 129/75 menjadi 65mmHg dan laju jantung 116 menjadi 99 x/menit (Engleman dkk) (20). Tekanan darah turun  $166 \pm 32$  menjadi  $149 \pm 15/95 \pm 16$  menjadi  $86 \pm 16$  mmHg (9).

- Inomata dkk, premedikasi klonidin 5  $\mu\text{g/KgBB}$  dengan penambahan penileprin 2 $\mu\text{g/KgBB}$  intra vena. Tekanan darah naik sebesar  $13 \pm 7\%$ , tanpa klonidin tekanan darah naik  $32 \pm 15\%$  (21)
- Premedikasi klonidin 5 $\mu\text{g/KgBB}$  pada induksi ketamine 1 mg/KgBB, terjadi kenaikan tekanan darah arteri 19,5 mmHg sedang yang tanpa klonidin terjadi kenaikan tekanan darah 29, 2 mmHg.
- Nishima dkk, premedikasi klonidin per oral 4  $\mu\text{g/KgBB}$  menurunkan kenaikan laju jantung yang landai ( < 20x/mnt ) terhadap sulfas Atropin daripada dosis 2  $\mu\text{g/KgBB}$  (23)
- Filos dkk, premedikasi klonidin per oral 2-2,5  $\mu\text{g/KgBB}$ , tekanan darah turun 18,1% ; sedangkan 4 - 4,5  $\mu\text{g/KgBB}$  turun 31% dan laju jantung 18,5% (24)
- Penderita hipertensi respon kenaikan tekanan darah lebih tinggi daripada normotensi, pada waktu laringoskopi dan intubasi (25)

## **I.1. LATAR BELAKANG MASALAH**

I.1.1. Sebagian besar operasi di Instalasi Bedah Sentral RS Dr Kariadi Semarang menggunakan anestesi umum.

I.1.2. Respon kardiovaskuler pada anestesi umum seperti menaikkan laju jantung, tekanan darah arteri dan disritmia yang akan mengakibatkan efek yang tidak diinginkan pada penderita hipertensi, penyakit arteria koroneria, aneurisma intra kranial serta aneurisma abdominal.

I.1.3. Banyak usaha untuk mengurangi respon kardiovaskuler seperti opioid, analgesik, beta bloker dan vasodilator tetapi tidak memuaskan.

I.1.4. Premedikasi klonidin dapat mengurangi respon kardiovaskuler perioperative, dosis obat anestesi, dosis obat analgesi, memperpanjang efek analgesia serta mengurangi mual muntah dan kebutuhan energi serta oksigen. Premedikasi klonidin 2 - 2,5  $\mu\text{g/KgBB}$ , 4-4,5  $\mu\text{g/KgBB}$  dan 5  $\mu\text{g/KgBB}$  menghasilkan penurunan tekanan darah masing-masing 18%, 31% dan 25% maupun 151/75-129/65 mmHg serta laju jantung turun 20%.

Belum diteliti respon premedikasi klonidin per oral pada dosis 2,3,4 dan 5 $\mu\text{g/KgBB}$  peroral.

## **I.2. MASALAH**

I.2.1. Manakah diantara dosis klonidin 2,3,4 dan 5  $\mu\text{g/KgBB}$ , yang paling efektif untuk premedikasi per oral terhadap respon kardiovaskuler (Tekanan Darah Sistol (TS) dengan Diastol (TD), Tekanan Arteri Rata-rata (TAR) serta laju jantung (LJ) pada laringoskopi dan intubasi.

## **I.3. TUJUAN PENELITIAN**

I.3.1. Menentukan dosis premedikasi klonidin peroral yang paling efektif terhadap respon kardiovaskuler (TS, TD, TAR, LJ) pada laringoskopi dan intubasi.



#### **I.4. MANFAAT PENELITIAN**

- I.4.1 Mendapatkan dosis premedikasi klonidin peroral yang paling efektif untuk mengurangi respon kardiovaskuler pada laringoskopi dan intubasi pada penderita dengan tekanan darah dalam batas normal.
- I.4.2. Klonidin dapat merupakan alternatif untuk premedikasi pada laringoskopi dan intubasi.

#### **I.5. RUANG LINGKUP PENELITIAN**

##### **I.5.1. Substansi penelitian.**

Penderita yang dipersiapkan untuk program operasi elektif dengan anestesi umum dan fasilitas intubasi trakeal, ASA I-II, umur 16 - 60 tahun dengan keadaan tekanan darah normal. Tidak ada indikasi kontra dan tidak sedang minum obat penenang/obat antihipertensi.

##### **I.5.2. Tempat**

Ruang rawat inap Bagian Bedah RSUP Dr Kariadi Semarang.

Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr Kariadi Semarang.

##### **I.5.3. Waktu.**

Dimulai bulan Maret sampai Juni 1998.

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **II.1. Premedikasi**

II.1. Premedikasi pertama kali dilakukan pada tahun 1920. Kunjungan ahli anestesi sebelum operasi dengan penerangan prosedur anestesi, pemeriksaan fisik dan penunjang dan gambaran bagaimana nanti dikerjakan adalah membantu mententeramkan dan mengurangi kecemasan penderita. Maksud penggunaan obat guna fasilitas induksi dan pemeliharaan serta pemulihan dari anestesi.( 25, 26 ).

#### **Tujuan dari premedikasi adalah untuk:**

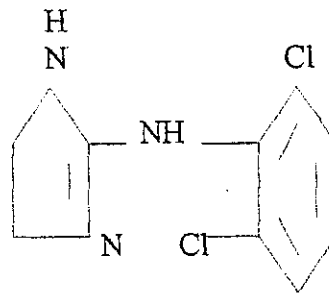
1. Sedasi, mengurangi rasa takut dan cemas sebelum anestesi.
2. Memberikan amnesia.
3. Analgesia.
4. Memudahkan induksi anestesi.
5. Mengurangi kebutuhan obat anestesi.
6. Mengurangi reflek yang tidak diinginkan.
7. Mengurangi sekresi saluran nafas atas.
8. Menghambat mual dan muntah.( 25, 26 )
9. Supaya kardiovaskuler stabil selama operasi.( 27,28 )

## II.2. Klonidin

Efek sentral antihipertensi yang difokuskan pada peran  $\alpha_2$  adrenegik reseptor pada CNS dan fungsi interaksi antara kerja adrenegik perifer dan sentral. Klonidin pertama kali dipergunakan sebagai dekonjestan nasal.(29;30)

Klonidin digunakan untuk pengobatan antihipertensi arterial, dalam perkembangan selanjutnya dipakai untuk premedikasi, suplemen sedasi dan hipnosis, menambah efek anestesi dan analgesia, mendapatkan efek ansiolitik, stabilitas kardiovaskuler. Di negara maju maupun berkembang, kombinasi obat ini dengan anestesi atau analgesi mulai dilakukan uji klinik. Hal ini akan dapat memacu perkembangan penggunaan klonidin perioperative. (30)

### Struktur klonidin



Gambar 1. Klonidin

Diambil dari referensi nomer 27

### **Tempat dan mekanisme kerja.**

Kerja klonidin adalah kompleks, seperti halnya methyldopa, umumnya klonidin bekerja pada sentral  $\alpha$  2 adrenegik agonis. (29,30,31). Sebagai hasilnya adalah mengurangi sistem saraf simpatik dari SSP ke jaringan perifer. Aktivitas saraf simpatik perifer berkurang yang dimanifestasikan penurunan tekanan darah, laju jantung dan "cardiac output". (31). Klonidin sebagian sebagai agonis parsial yang mempunyai efek tergantung tempat konsentrasi norepineprin endogen. Apabila konsentrasi ( rata-rata pelepasan ) norepineprin besar, klonidin mungkin sebagai antagonis. Oleh karena efek klonidin sebagai agonis dan agonis parsial pada beberapa tempat reseptor presinaptik & posts sinaptik SSP sehingga interprestasinya sulit. Kenyataannya kerja klonidin pada hipotalamus dan medulla oblongata, sehingga hasil pengeluaran simpatetik dari SSP diminimalkan. Setelah pemberian klonidin intra vena, menyebabkan peningkatan tekanan darah yang diikuti dengan penurunan yang berkepanjangan. Awal hipertensi ini disebabkan dari rangsangan vaskuler  $\alpha$  reseptor postsinaptik. Dilanjutkan depresi secara umum pada sistem kardiovaskuler, oleh karena penurunan klonidin secara spontan dari splangnikus dan saraf jantung sehingga menyebabkan hipotensi, bradikardi dan penurunan "cardiac output".(29).

Klonidin perifer merusak neurotransmisi adrenegik dengan menghambat kerja  $\alpha$  2 reseptor presinaps (Langer dkk 1980 ).(29) Efek presinaptik perifer ujung saraf simpatis menurunkan pelepasan transmitter dan pemindahan

norepineprin. Reseptor perifer postsinaptik  $\alpha_2$  adrenergik telah dibuktikan terletak di pembuluh darah dan jantung. (30).

### **Efek farmakologi.**

Klonidin peroral akan menghasilkan penurunan laju jantung dan “stroke volume” pada penderita terlentang, resistensi total perifer juga menurun bila penderita berdiri. Perbedaan tonus simpatis dari sistem kardiovaskuler disebabkan karena jantung dan resistensi pembuluh darah.(29)

Hasil kardiovaskuler yang tidak konsisten diobservasi pada penelitian jangka panjang, kardiak indek dan laju jantung biasanya menurun lebih banyak dari pada resistensi total vaskuler.(29) Efek hipotensi umumnya paralel dengan penurunan konsentrasi sirkulasi norepineprin. Ada korelasi yang jelek dengan aktivasi plasma renin atau konsentrasi aldosteron. Dosis rendah koroner vaskuler resisten tidak tergantung efek laju jantung atau kontraksi miokardial. Bradikardi berat jarang dan aritmia juga jarang secara signifikan.(29)

Klonidin menurunkan vaskuler resisten ginjal tanpa mengalami perubahan Renal Blood Flow (RBF) dan Glomerulus Filtration Rate (GFR). Kapasitas klonidin untuk menurunkan pelepasan renin akan hilang jika ginjal dinervasi. Setelah pemberian klonidin pada subyek normal akan menurunkan garam atau perubahan postural dan tetap merangsang sekresi renin. Klonidin adalah antihipertensi efektif pada penderita dengan kelainan ginjal, terutama yang sedang menjalani hemodialise menahun. (29).

### **Metabolisme, absorpsi dan ekskresi.**

Klonidin peroral diabsorpsi baik dan dimetabolisme di hati, hasil metabolitnya tidak mempunyai aktifitas farmakologi serta sisanya kira-kira 60% tidak berubah didalam urin. Efek hipotensi setelah pemberian klonidin tunggal kira-kira 8 - 9 jam. (31). Ghignone, menyatakan efek puncak antihipertensi yaitu 90 menit setelah pemberian klonidin per oral. (9) Konsentrasi plasma mencapai puncak 1-3 jam, waktu paruh terakhir kira-kira 9 jam. Konsentrasi plasma sehubungan dengan penurunan tekanan darah 1,5 - 2,0 ng/ml. Konsentrasi besar tidak menambah hasil atau tidak menurunkan efek antihipertensi, karena efek konsentrasi plasma maksimal setelah pemberian klonidin kurang dari 0,3 mg. Pada kenyataannya, penderita umumnya memerlukan dosis klonidin lebih besar dari 0,3 mg terbagi 2 kali sehari pada sebagian penderita. Klonidin sangat larut dalam lemak dan mudah penetrasi ke SSP. Penderita dengan kelainan ginjal, waktu paruh meningkat 18-41 jam, dengan demikian penurunan dosis adalah perlu. (29)

### **Preparat.**

Klonidin hidroklorid adalah tersedia dalam tablet 0,1; 0,2; dan 0,3 mg. (29). IIMS tahun 1995, penyediaan dalam bentuk tablet :0,075 mg, 0,15 mg dan bentuk ampul 0,15mg/ml. Farmakologi UI menyebutkan bahwa, klonidin [ 2 - ( 2,6-diklorofenilamino) 2-imidazolin hidroklorida]. Tersedia dalam bentuk tablet 0,15mg. ( 32 ) Dosis klonidin untuk antihipertensi 0,2 - 0,8 mg/ hari, dalam 2 - 3

kali atau lebih atau disesuaikan kebutuhan.(29) Imam Parsudi menyebutkan terapi klonidin untuk antihipertensi 0,1 - 0,2 mg / hari, diberikan dalam 2X sehari. (33).

#### **Efek samping dan toksitas.**

Efek samping tersering adalah sedasi dan serostomia, biasanya setelah 2-3 minggu pemberian.(31). Terjadi lebih 50% penderita, tetapi dapat diturunkan namun apabila digunakan secara terus-menerus penghentiannya sulit. Lebih 10 % penderita diberikan klonidin yang tidak rutin menyebabkan sedasi persisten, mulut kering, mual, "indegestion" atau "impotensi". Serostamia sering disertai dengan mata kering, mukosa nasal kering, glandula parotis bengkak dan tidak ada nafsu makan. Pada pemberian dosis tunggal klonidin untuk antihipertensi bisa terjadi retensi cairan, berat badan bertambah, mungkin efek hipotensi berkurang. (29). Pemberian dengan obat antihipertensi lain sering terjadi retensi sodium dan air, misalnya sering kombinasi klonidin dengan diuretik, kadang-kadang bisa terjadi hipotensi ortostatik (31).

#### **"Rebound hypertention".**

Penghentian klonidin yang mendadak dapat menimbulkan "rebound hypertention" 8 jam setelah pemberian klonidin dan bisa terjadi paling lambat 36 jam. "Rebound hypertention" terjadi pada penderita yang mendapat klonidin lebih atau sama dengan 1,2 mg/ hari. Terjadi kenaikan konsentrasi katekolamine 100% dan vasokonstriksi perifer yang berat. Gejala "rebound hypertention" : "nervous",

“diaphoresis”, “headache”, “abdominal pain”, yang didahului takikardi nyata meningkatkan tekanan darah.  $\beta$  blocker akan membesarkan “rebound hypertention” dengan blok menghambat efek vasodilatasi  $\beta_2$  adrenergik dan membiarkan kerja vasokonstriksi  $\alpha$  tidak terlawankan. Demikian juga terapi trisiklik antidepresan dapat mencetuskan kembali “rebound hypertention”, dihubungkan dengan dihentikannya klonidin. Penatalaksanaan “rebound hypertention” diatasi dengan terapi klonidin atau pemberian obat vasodilator seperti hidralasin, nitroprusid atau phentolamin (31)

- Overdosis klonidin, dengan gejala depresi sensorium, tekanan darah, laju jantung dan respirasi. Kombinasi depresi respirasi dengan miosis dapat terjadi seperti pada overdosis opioid. Terapi dengan “ventilator support” untuk “apnoe”, kronotropik dan atropin, epineprin atau dopamin atau  $\alpha$  adrenergik antagonist (misalnya tolazolin) untuk hipotensi yang sukar disembuhkan. (29).

#### **$\alpha$ 2 agonis dan kardiovaskuler stabil**

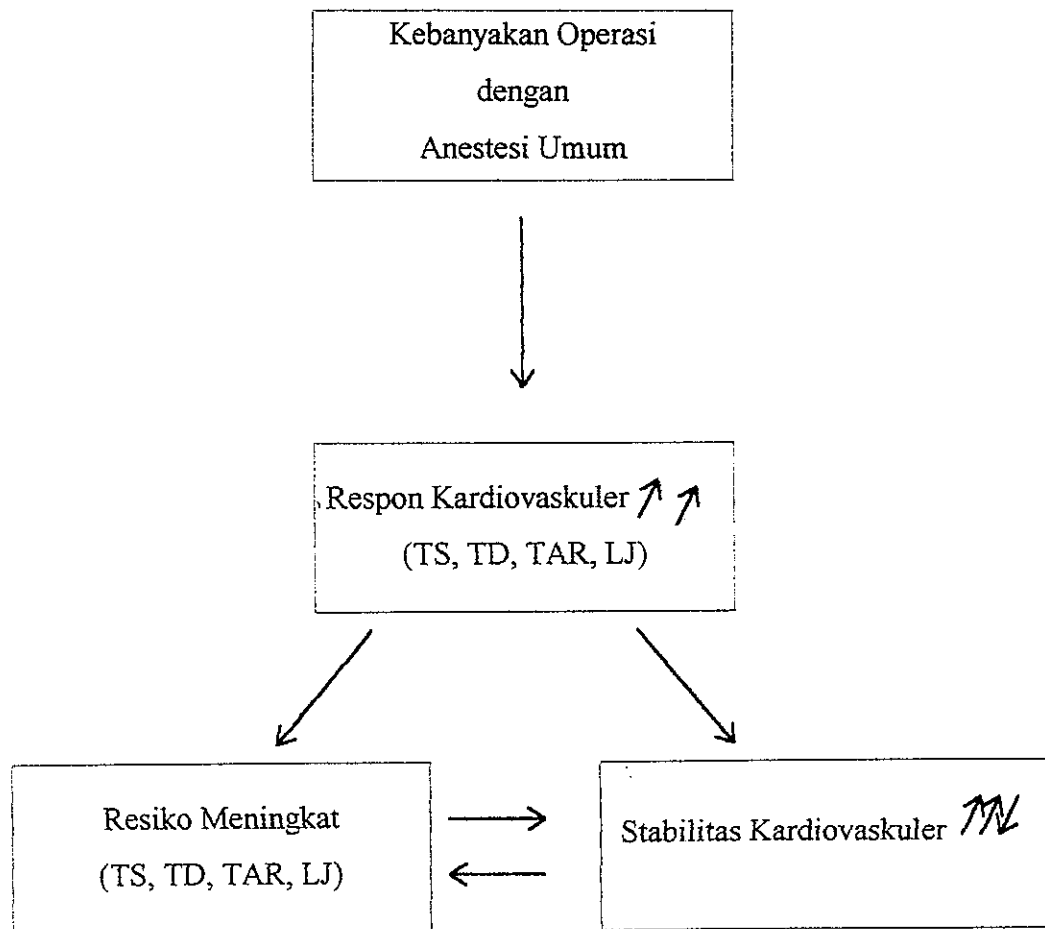
Klonidin preoperatif mengurangi kebutuhan anestesi dan banyak menurunkan tekanan darah arteri selama operasi. MAC turun oleh karena menurunnya pelepasan katekolamin. Dexmedetomidin lebih poten daripada  $\alpha$  2 agonis. MAC sedikit menurun pada tikus, karena ditekannya noradrenalin (norepineprin). Mekanisme klonidin menurunkan tekanan darah sehingga menyebabkan kebutuhan anestesi menurun juga. Tekanan darah dengan  $\alpha$  2 adrenergik agonis menurun berubah-ubah, ini tampak jelas pada penderita hipertensi daripada



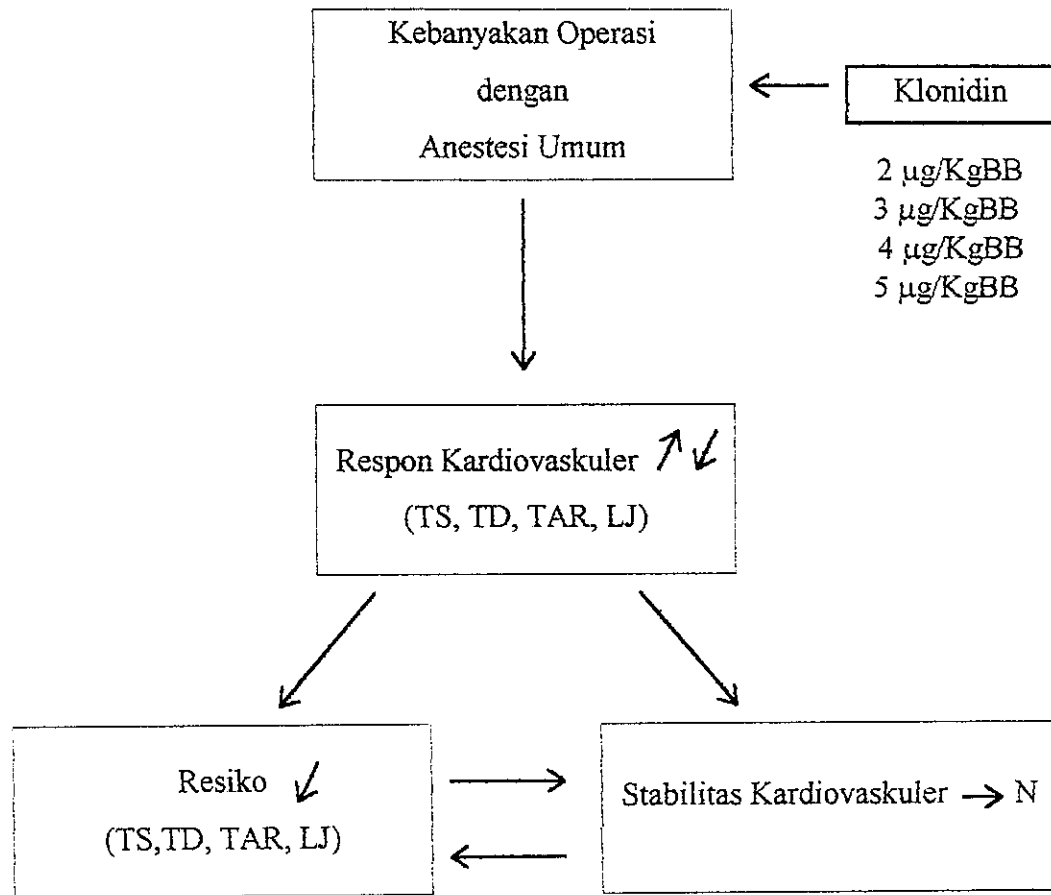
yang normotensi. Klonidin juga meningkatkan sedasi, peningkatan sedasi tidak selalu diikuti penurunan kecemasan. Pemulihan kesadaran bisa cepat atau lebih lama. Efek klonidin yang kurang baik adalah: mulut terasa kering, sedasi ringan yang mana tergantung konsentrasi obat dalam plasma. Dosis 0,3 mg atau lebih terjadi bradikardi dan terutama hipotensi. Pada penderita sadar, klonidin 5  $\mu$ G/KGBB dapat mengurangi efek dari atropin. Klonidin per oral menambah tekanan respon epedrin intra vena sebelum dan selama anestesi umum. Pada penderita teranestesi, efek epedrin potensial dengan  $\alpha$  adrenegik vasokonstriksi, dimana pada penderita sadar efek epedrin dominan pada  $\beta$  adrenegik. Dexmedetomedine menurunkan tekanan darah yang labil selama laringoskopi dan intubasi, menurunkan kebutuhan narkotik setelah operasi, meningkatkan kelelahan dan menyebabkan mulut kering. Kemungkinan menyebabkan penurunan kebutuhan obat anestesi, juga menurunkan muntah serta pulih sadar cepat.(27).

**BAB III**  
**KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP**  
**KERANGKA KERJA, HIPOTESA**

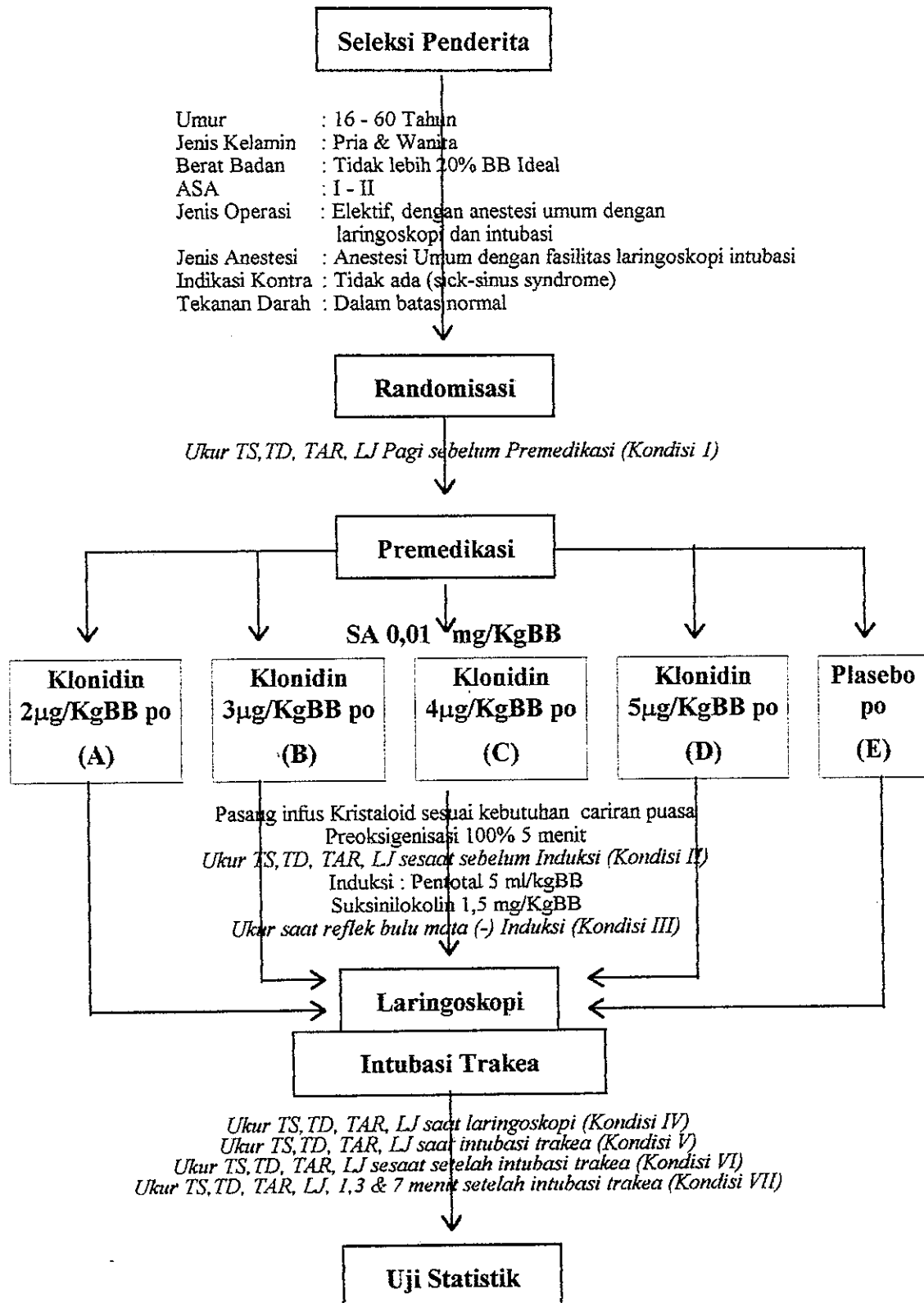
**III.1. KERANGKA TEORI**



### III.2. KERANGKA KONSEP



### III.3. KERANGKA KERJA



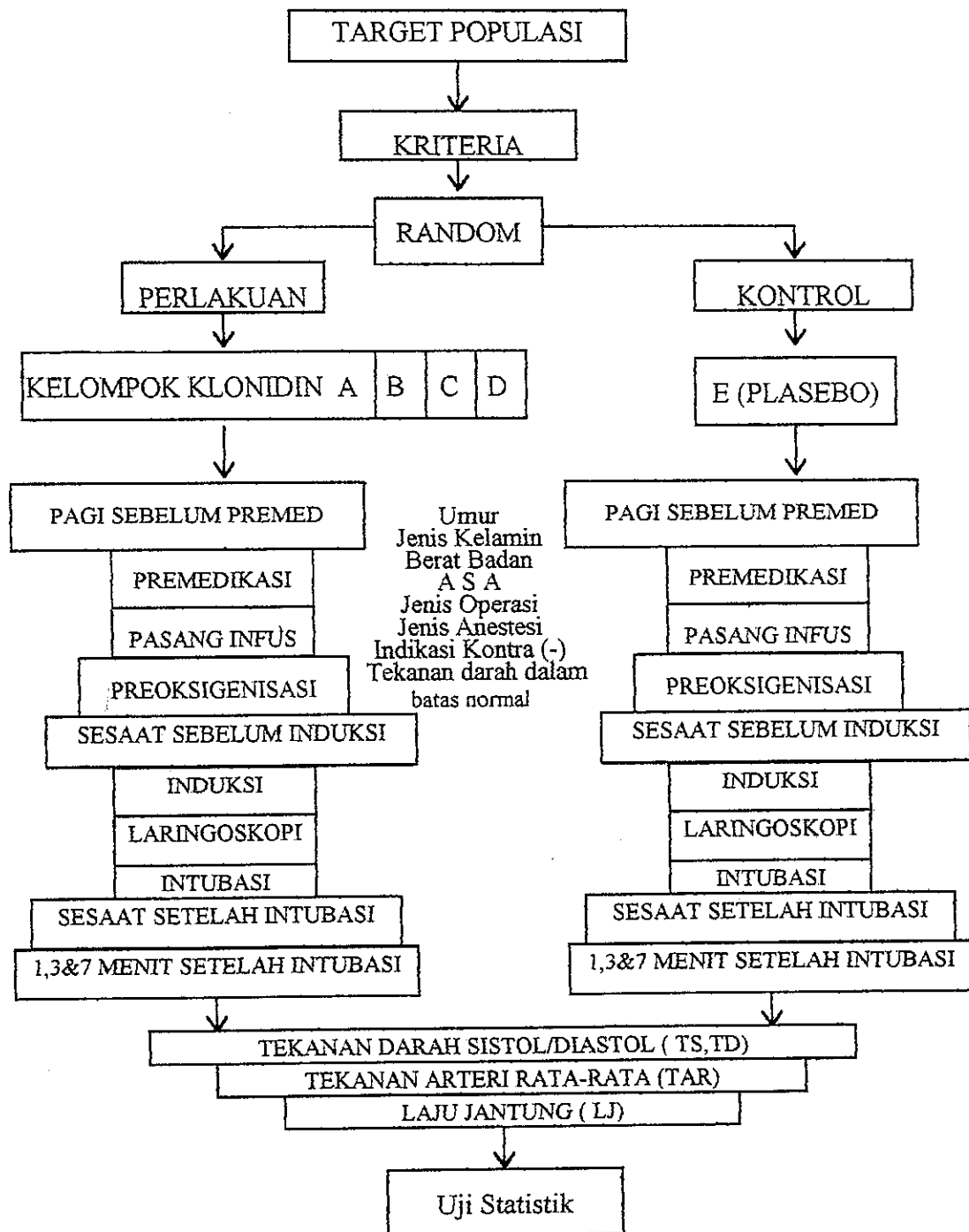
#### **III.4. HIPOTESA**

Premedikasi klonidin per-oral 5  $\mu\text{g/KgBB}$  paling efektif terhadap respon kardiovaskuler (Tekanan Darah Sistol/Diastol, Tekanan Arteri Rata-rata, Laju Jantung) pada laringoskopi intubasi penderita tekanan darah dalam batas normal.

## BAB IV METODOLOGI PENELITIAN

### IV.1. DESAIN PENELITIAN

Desain penelitian : “ Randomized Controle Group  
Pretest-Posttest Design ”



## IV.2. BAHAN PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada penderita pria dan wanita, umur 16-60 tahun, tekanan darah dalam batas normal, dan tanpa kelainan jantung, ginjal serta hati. Tidak mempunyai predisposisi hipertensi, tidak mempunyai indikasi kontra, tidak minum obat penenang, obat antihipertensi, berat badan tidak lebih 20% dari berat badan ideal, ASA I-II, yang menjalani operasi elektif dengan fasilitas laringoskopi dan intubasi, rumatan dengan enflurane 0,8-1,0 vol %, N<sub>2</sub>O 50%: O<sub>2</sub> 50%, pelumpuh otot vecuronium 0,01 mg/KgBB, volume tidal 10 ml/kgBB dan respirasi rate 12x/menit, di Instalasi Bedah Sentral RSUP Dr Kariadi Semarang. Pemilihan penderita dengan "simple stratified random sampling" yaitu memilih penderita yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan dan masing-masing penderita mendapat kesempatan perlakuan yang sama. Penderita dibagi dalam 5 kelompok yaitu kelompok A,B,C,D yang mendapat premedikasi sulfas atropin 0,01mg/KgBB dan klonidin masing-masing 2 µg/KgBB (A), 3 µg/KgBB (B), 4 µg/KgBB (C), 5 µg/KgBB (D) per oral dan kelompok E yang mendapat premedikasi sulfas atropin 0,01 mg/KgBB dan plasebo tanpa klonidin sebagai kelompok kontrol.

Kelompok A,B,C,D dan E masing-masing sejumlah 20 orang, mendapat premedikasi 90 menit sebelum anestesi, semua kelompok mendapat perlakuan sama. Untuk homogenitas semua penderita diundi sebagai anggota kelompok A,B,C,D, atau E dan disusun sesuai urutan nomer 1 sampai 100.

Seluruh penderita sebelumnya mendapat penjelasan tentang hal-hal mengenai anestesi yang akan dialaminya menjelang dan selama operasi, dan bersedia mengikuti penelitian.

Penderita dikeluarkan dari penelitian apabila tidak kooperatif, terjadi penyulit selama operasi belum selesai seperti hipertensi atau hipotensi yaitu kenaikan atau penurunan lebih 30% dari tekanan darah sebelum premedikasi ataupun terjadi takikardi lebih 30% dari nadi sebelum premedikasi atau bradikardi <50x/menit, sehingga memerlukan obat tambahan epedrin dan atau penambahan cairan, maupun penambahan sulfas atropin.

Jika terjadi reaksi anafilaktik diberikan adrenalin 0,2 - 0,3 mg intra muskuler dan bila perlu resusitasi jantung paru sampai teratasi.

### **IV.3. VARIABEL DAN VARIABEL OPERASIONAL**

#### **IV.3.1. Variabel.**

##### **IV.3.1.1. Variabel yang menunjukkan homogenitas:**

- Umur

Umur diambil 16-60 tahun.

Pada usia tua biasanya terjadi tekanan darah yang lebih tinggi.

- Berat badan.

Pada obesitas resiko terjadinya hipertensi adalah tinggi, maka berat badan yang dipakai dalam penelitian ini tidak lebih dari 20% berat badan ideal.



- ASA I-II

Penderita tidak mempunyai penyakit kardiovaskuler, yang menjadi predisposisi terjadinya hipertensi.

- Obat enflurane dan vecuronium, pengaruhnya terhadap kardiovaskuler sedikit sekali sehingga relatif stabil bila dibandingkan dengan yang lain.
- Tidak didapatkan faktor predisposisi hipertensi seperti:  
Riwayat keluarga hipertensi, pemarah, perokok, peminum kopi, penyakit kardiovaskuler, ginjal, diabetes melitus dll.

#### IV.3.1.2. Variabel yang digunakan untuk pengukuran.

- I. Pagi hari sebelum premedikasi
- II. Sesaat sebelum induksi
- III. Saat reflek bulu mata (-)
- IV. Saat laringoskopi
- V. Saat intubasi trakea
- VI. Sesaat setelah intubasi trakea
- VII. 1,3, dan 7 menit sesudah intubasi
- VIII. Jika terjadi penyulit pengukuran lebih sering < 2 menit.

#### IV.3.2. Variabel operasional.

##### IV.3.2.1. Tekanan Darah.

Klasifikasi Joint National Committee on Detection (JNC V, 1992)

Normal : sistol < 130 mmHg, diastol < 85 mmHg.

Normal tinggi sistol 130 -139 mmHg, diastol 85-89 mmHg.

(33)

#### IV.3.2.2.Hipertensi.

Menurut JNC V

Hipertensi std I (Ringan) 140 -159/90-99 mmHg

Hipertensi std II (Sedang) 160 -179/100-109 mmHg

Hipertensi std III (Berat ) 180 -209/110-119 mmHg

Hipertensi std IV (Sangat berat)  $\geq 210 / \geq 120$  mmHg

(33)

#### IV.3.2.3.Hipotensi atau hipertensi selama operasi.

Apabila tekanan darah sistol, diastol berubah  $> 30\%$  dari sebelum premedikasi.

#### IV.3.2.4.Takikardi.

Apabila selama operasi terjadi kenaikan laju jantung sama dengan atau lebih besar dari  $30\%$  dari sebelum premedikasi.

#### IV.3.2.5.Bradikardi.

Bila terjadi penurunan laju jantung sampai  $<50$ x/mnt.

#### IV.3.3. Hubungan antar variabel



#### **IV.3.4. Definisi operasional**

IV.3.4.1.Kardiovaskuler : yang diukur dalam penelitian ini tekanan darah sistol (TS) maupun tekanan darah diastol (TD), tekanan arteri rata-rata (TAR ) dan laju jantung (LJ).

IV.3.4.2.Kardiovaskuler stabil : apabila hipertensi atau hipotensi tidak meningkat atau menurun > 30% dari sebelum premedikasi. Takikardi tidak lebih dari 30 % dari sebelum premedikasi dan bradikardi tidak <50 X/menit.

IV.3.4.3.Anestesi: anestesi inhalasi terkontrol dengan fasilitas intubasi endotrakea. Pemeliharaan dengan enflurane 0,8-1,0 vol%, N<sub>2</sub>O 50%, O<sub>2</sub> 50% dan pelumpuh otot vecuronium 0.01 mg/KgBB, volume tidal 10 ml/KgBB dan respirasi rate 12x/menit.

IV.3.4.4.Operasi:

Elektif dengan anestesi umum, fasilitas laringoskopi dan intubasi.

IV.3.4.5.Penderita yang diteliti:

Penderita tekanan darah dalam batas normal.

IV.3.4.6.Paling efektif :

Apabila respon kardiovaskuler (tekanan darah sistol, tekanan darah diastol, tekanan arteri rata-rata, laju jantung) terjadi kenaikan yang paling rendah pada saat laringoskopi intubasi.

#### **IV.4. Alat Yang Digunakan**

- Stetoskop ( “Reister” ).
- “Sphygmomanometer Critikon Dinamap-845 XT”.
- Gelas dan air masak  $\pm$  20 cc.

- Sempit 2,5 cc, 5cc, 10 cc.
- Infus set.
- "Abbocat".
- Cairan Ringer laktat & NaCl 0,9%.
- Klonidin tablet, sulfas atropin 2 ampul.
- Pentotal, suksinilkolin, enflurane, vecuronium, N<sub>2</sub>O dan O<sub>2</sub>, fentanil, labilator, efedrin, adrenalin.
- Pengukur waktu dengan jam merek seiko quartz
- Mesin anestesi dengan OHMEDA Excel 110 SE.

#### IV.5. Cara Kerja

Penderita setelah mendapat penjelasan dan bersedia menandatangani "informed concent" dan pernyataan persetujuan operasi. Seleksi penderita yang telah diprogram operasi elektif, waktu kunjungan preoperasi diukur tekanan darah dan laju jantung terutama pada waktu istirahat secara "simple stratified random sampling", penderita yang memenuhi kriteria dipilih sesuai dengan urutan nomer undi dibagi menjadi kelompok A,B,C,D dan E. Jadi semua penderita mendapat kesempatan yang sama dalam perlakuan, sehingga homogenitas terjaga. Pagi hari sebelum premedikasi, penderita diukur tekanan darah sistol/ diastol (TS/D), tekanan arteri rata-rata (TAR) dan laju jantung (LJ).

Semua penderita mendapat premedikasi sulfas atropin 0,01 mg/KgBB intra muskuler dengan klonidin peroral masing-masing 2 µg/KgBB (A),

UPT-PUSTAK-INDO

3  $\mu\text{g/KgBB}$  (B), 4  $\mu\text{g/KgBB}$  (C), 5  $\mu\text{g/KgBB}$  (D) dan E sebagai kelompok kontrol mendapat SA 0,05 mg/KgBB dengan kapsul plasebo.

Cara minum klonidin per oral diteguk dengan air masak  $\pm 20$  cc dalam gelas, 90 menit sebelum anestesi umum. Di kamar operasi penderita berbaring terlentang kemudian dipasang infus dengan kristaloid sampai dengan sesuai kebutuhan cairan puasa. Setelah kebutuhan cairan terpenuhi, lakukan preoksigenasi 100% 5 menit. Ukur tekanan darah sistol/ diastol (TS/D), tekanan arteri rata-rata (TAR) dan laju jantung (LJ). Induksi dengan pentotal 5mg/KgBB intra vena (90 detik) sampai reflek bulu mata hilang diikuti pemberian pelumpuh otot suksinilkolin 1,5 mg/KgBB. Selama penderita "apnoe" diberikan oksigen 100% dengan ventilasi normal tekanan positif 12 x/menit dengan volume tidal 10 cc/ kgBB. Setelah rilek, buka mulut kemudian dilakukan laringoskopi dan intubasi endotrakea, pemasangan ini tidak boleh lebih dari 60 detik (jika lebih atau gagal intubasi penderita dikeluarkan).

Pemeliharaan anestesi dilakukan dengan  $\text{N}_2\text{O}$  50% :  $\text{O}_2$  50%, setelah intubasi berhasil dilanjutkan membuka enflurane 0,8-1,0 vol% serta pelumpuh otot vecuronium 0,01 mg/KgBB..

Pengukuran dilakukan:

- I. Pagi hari sebelum premedikasi
- II. Sesaat sebelum induksi
- III. Saat reflek bulu mata (-)
- IV. Saat laringoskopi

V. Saat intubasi trakea

VI. Sesaat setelah intubasi trakea

VII. 1,3, dan 7 menit sesudah intubasi

VIII. Jika terjadi penyulit pengukuran lebih sering < 2 menit.

Bila terjadi takikardi (dengan kenaikan laju jantung > 30% dari sebelum premedikasi) dan hipertensi maka enfluren dinaikkan diatas 1 vol% dan atau beri tambahan analgetik fentanil 50 µg dan atau labelatol 10 mg sampai teratasi. Bila terjadi bradikardi laju jantung < 50 x/menit berikan tambahan sulfas atropin 0,5mg intra vena sampai teratasi. Bila terjadi hipotensi berikan tambahan efedrin 10 mg intra vena atau cairan kristaloid 250 cc. Bila terjadi anafilaktik berikan adrenalin 0,2 - 0,3 mg intra muskuler dan atau bila perlu resusitasi jantung paru, sampai teratasi.

Semua efek samping atau penyulit yang terjadi, setelah teratasi kemudian dikeluarkan dari penelitian ini dan dicatat sampai 24 jam .

#### **IV.6. Pengumpulan Data**

Dicatat tekanan darah sistol(TS)/diastol(TD), tekanan arteri rata-rata (TAR) dan laju jantung (LJ) pada:

I. Pagi hari sebelum premedikasi

II. Sesaat sebelum induksi

III. Saat reflek bulu mata (-)

IV. Saat laringoskopi

V. Saat intubasi trakea

VI. Sesaat setelah intubasi trakea

VII. 1,3, dan 7 menit sesudah intubasi

VIII. Pengukuran tambahan lebih sering < 2 menit bila terjadi penyulit.

Jika terjadi penyulit diikuti dan dicatat sampai 24 jam.

#### **IV.7. Analisa Data**

Data-data penderita ditampilkan sebagai berikut:

Standard deviasi (SD), rerata, analisa statistik menggunakan Uji ANOVA dan t-test dengan derajat kemaknaan  $p < 0,05$ .



## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian umur, berat badan, jenis kelamin, ASA berbeda tidak bermakna (tabel 1), demikian pula pada jumlah operasi berbeda tidak bermakna (tabel 2).

Tabel 1. DATA KARAKTERISTIK DEMOGRAFIS DAN KLINIS KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL

Variabel	Kelompok Perlakuan				Kontrol	Total	Uji Beda	P
	A	B	C	D	E			
1. Umur (th)	34.2 ± 12.7	35.9 ± 14.1	34.9 ± 13.9	34.6 ± 9.7	36.5 ± 13.4		0.1064	0.980
2. Berat Badan (kg)	53.1 ± 9.1	48.9 ± 10.7	48.2 ± 7.2	53.5 ± 8.4	51.5 ± 11.2		1.3123	0.270
3. Jenis Kelamin								
• Laki-Laki	8(40.0%)	10(50.0%)	9(45.0%)	10(50.0%)	5(25.0%)	42(42.0%)		
• Perempuan	12(60.0%)	10(50.0%)	11(55.0%)	10(50.0%)	15(75.0%)	58(58.0%)	3.5303	0.473
4. ASA								
• ASA 1	17(85.0%)	16(80.0%)	17(85.0%)	18(90.0%)	12(60.0%)	80(80.0%)		
• ASA 2	3(15.0%)	4(20.0%)	3(15.0%)	2(10.0%)	8(40.0%)	20(20.0%)	6.8750	0.143

- Umur, berat badan dinyatakan rerata ± SD.  
Uji statistik memakai Anova test
- Jenis kelamin, ASA dinyatakan data kategorikal dalam absolut dan proporsinya dalam %. Uji statistik dengan "Chi-Square" test
- p tingkat kemaknaan dimana  $p < 0,05$  berbeda bermakna  
dari data di atas menunjukkan  $p > 0,05$  berarti berbeda tidak bermakna.

A : Klonidin 2 µg/kg BB  
B : Klonidin 3 µg/kg BB  
C : Klonidin 4 µg/kg BB  
D : Klonidin 5 µg/kg BB  
E : Kontrol.

Tabel 2. DATA JUMLAH OPERASI KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL

Jenis Operasi	Kelompok Perlakuan				Kontrol	Total
	A	B	C	D	E	
• Sacher	1(5.0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(2.0%)
• Eksisi Biopsi	6(3.0%)	4(20.0%)	5(25.0%)	6(30.0%)	4(20.0%)	25(25.0%)
• Amputasi	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Laparatomi	2(10.0%)	3(15.0%)	4(20%)	2(10.0%)	1(5.0%)	12(12.0%)
• Exterpasi Gld						
Poplitea	2(10.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(2.0%)
• Reposisi	1(5.0%)	1(5.0%)	3(15.0%)	0(0%)	3(15.0%)	8(8.0%)
• ORIF	2(10.0%)	4(20.0%)	2(10%)	5(25.0%)	1(5.0%)	14(14.0%)
• Histerektomi	4(20.0%)	3(15.0%)	2(10%)	1(5.0%)	3(25.0%)	15(15.0%)
• Laminektomi	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5.0%)	2(2.0%)
• Limadenektomi	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Milles	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Skingraft	0(0%)	1(5.0%)	1(5%)	0(0%)	0(0%)	2(2.0%)
• Enucleasi	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Exterpasi Tum						
Retrobulbar	0(0%)	0(0%)	2(10.0%)	0(0%)	0(0%)	2(2.0%)
• Debridemen						
Osteomielitis	0(0%)	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Ext. Tum Abd	0(0%)	0(0%)	0(0%)	3(15%)	2(10.0%)	5(5.0%)
• Etmoidektomi	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Necrotomi	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5.0%)	2(10.0%)	3(3.0%)
• Laparaskopi	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5.0%)	0(0%)	1(1.0%)
• Adenektomi	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(5.0%)	1(1.0%)
TOTAL OPERASI	20(100%)	20(100%)	20(100%)	20(100%)	20(100%)	100(100%)

Distribusi operasi pada kelompok perlakuan dan kontrol dinyatakan kategorikal dalam absolut dan proporsinya dalam %

A : Klonidin 2 µg/kg BB

B : Klonidin 3 µg/kg BB

C : Klonidin 4 µg/kg BB

D : Klonidin 5 µg/kg BB

E : Kontrol.

Tabel 3. PERUBAHAN RERATA KARDIOVASKULER (TEKANAN DARAH SISTOL/TS, DIASTOL/TD, TEKANAN ARTERI RATA-RATA/TAR, DAN LAJU JANTUNG/LJ) DALAM BERBAGAI KONDISI PERLAKUAN.

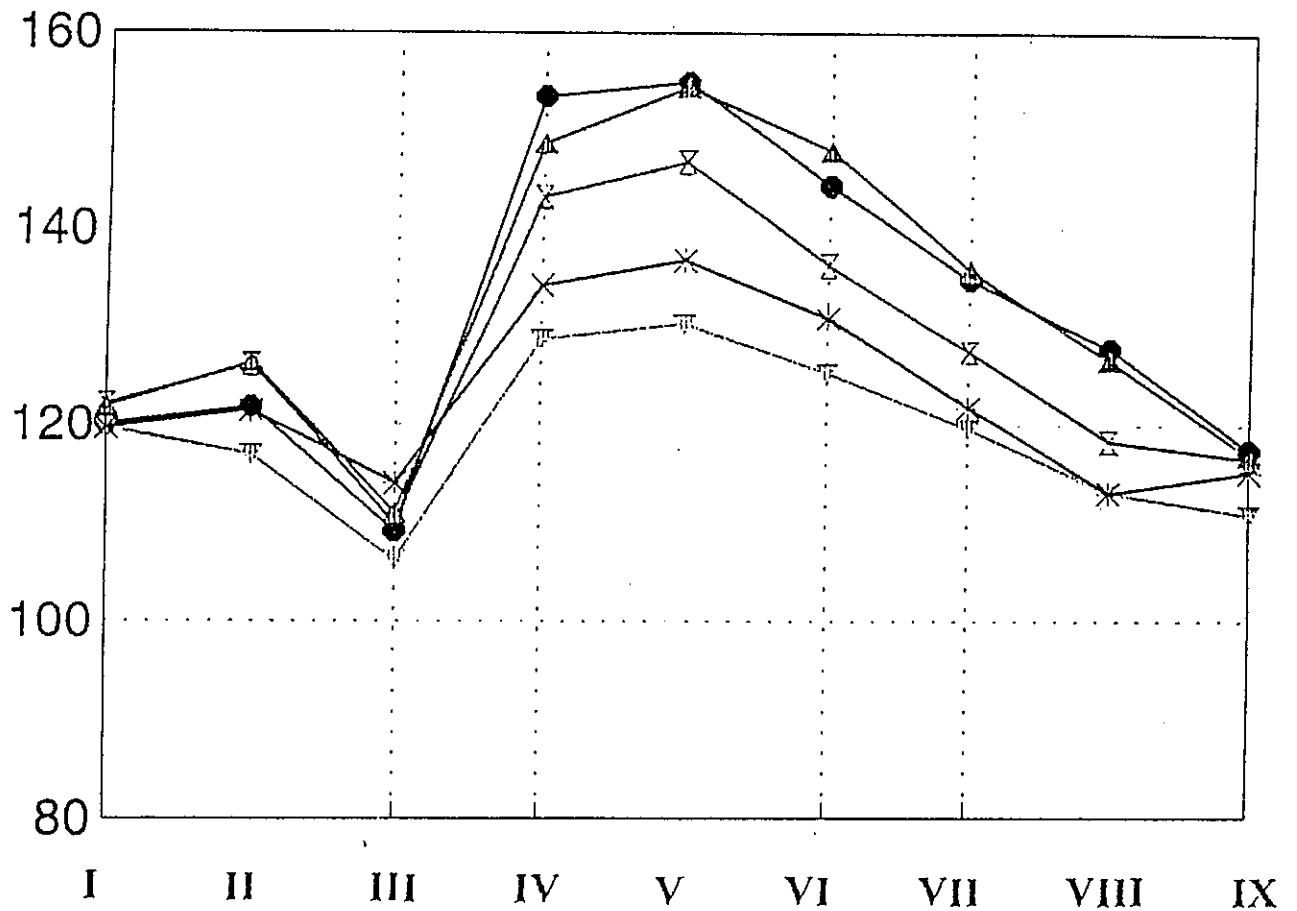
Variabel	Kelompok Perlakuan				Kontrol	Uji Beda	P
	A	B	C	D			
Kondisi TS 1	121.8 ± 6.9	121.1 ± 9.1	119.6 ± 10.4	119.6 ± 7.3	120.0 ± 10.1	0.3885	0.816
Kondisi TD1	79.0 ± 5.8	80.8 ± 9.9	75.7 ± 7.4	77.8 ± 8.2	78.2 ± 8.6	1.0456	0.388
Kondisi TAR 1	91.2 ± 6.3	95.2 ± 8.9	90.2 ± 10.0	92.2 ± 6.7	90.8 ± 9.5	1.0928	0.365
Kondisi LJ 1	84.0 ± 4.5	82.2 ± 4.1	82.6 ± 3.1	82.6 ± 3.7	84.5 ± 5.7	1.0728	0.374
Kondisi TS 2	126.4 ± 9.7	126.2 ± 8.2	121.4 ± 11.8	116.9 ± 14.6	121.8 ± 10.7	2.4495	0.051
Kondisi TD2	77.7 ± 3.9	88.0 ± 17.0	76.5 ± 9.9	78.9 ± 10.1	77.8 ± 8.2	3.7857	0.007
Kondisi TAR 2	92.9 ± 5.1	91.9 ± 11.3	91.1 ± 11.2	93.7 ± 9.2	95.5 ± 12.0	0.5575	0.694
Kondisi LJ 2	84.7 ± 5.8	82.6 ± 3.9	81.4 ± 3.5	82.3 ± 3.6	84.6 ± 6.3	1.8597	0.124
Kondisi TS 3	111.0 ± 14.3	109.9 ± 10.4	114.0 ± 20.5	106.3 ± 13.2	109.2 ± 12.2	0.7388	0.568
Kondisi TD3	71.3 ± 4.6	74.0 ± 9.8	69.7 ± 9.8	73.3 ± 10.1	75.7 ± 9.2	1.3658	0.251
Kondisi TAR 3	84.6 ± 7.6	88.1 ± 10.8	85.6 ± 10.5	85.7 ± 10.1	89.4 ± 9.1	0.8402	0.503
Kondisi LJ 3	78.7 ± 6.7	77.3 ± 4.4	78.3 ± 4.3	77.1 ± 3.8	81.1 ± 7.7	1.6770	0.162
Kondisi TS 4	148.5 ± 15.7	143.1 ± 15.2	134.4 ± 9.1	128.9 ± 8.3	153.4 ± 9.6	13.8782	0.000
Kondisi TD4	94.1 ± 12.5	96.0 ± 14.1	88.4 ± 11.5	85.6 ± 8.4	98.4 ± 12.2	4.0472	0.004
Kondisi TAR 4	111.0 ± 15.6	112.2 ± 13.7	105.2 ± 12.9	99.2 ± 9.7	112.4 ± 16.7	3.3408	0.013
Kondisi LJ 4	98.7 ± 8.7	95.4 ± 11.1	93.8 ± 4.9	91.4 ± 4.2	100.6 ± 8.8	4.2619	0.003
Kondisi TS 5	154.4 ± 12.7	146.6 ± 15.2	136.9 ± 17.2	130.5 ± 9.2	154.9 ± 11.2	12.9097	0.000
Kondisi TD5	101.0 ± 16.0	96.4 ± 13.1	90.0 ± 13.7	87.6 ± 9.6	98.7 ± 13.8	3.6838	0.008
Kondisi TAR 5	116.4 ± 17.2	113.0 ± 13.4	106.9 ± 17.3	101.8 ± 13.5	115.7 ± 12.1	3.5453	0.009
Kondisi LJ 5	98.5 ± 8.7	95.3 ± 9.8	95.2 ± 5.8	92.0 ± 4.3	102.2 ± 9.8	4.6717	0.002
Kondisi TS 6	147.7 ± 11.8	136.4 ± 16.6	131.1 ± 19.9	125.4 ± 13.2	144.2 ± 19.4	6.1570	0.000
Kondisi TD 6	95.3 ± 12.0	90.2 ± 16.9	81.5 ± 15.7	86.2 ± 12.9	94.1 ± 14.1	3.1197	0.018
Kondisi TAR 6	111.1 ± 18.6	106.3 ± 13.6	100.2 ± 17.1	99.2 ± 14.4	114.3 ± 13.7	3.5755	0.009
Kondisi LJ 6	95.1 ± 12.4	92.0 ± 11.8	89.5 ± 6.7	89.2 ± 4.4	98.2 ± 7.9	3.4955	0.010
Kondisi TS 7 mnt 1	135.9 ± 13.5	127.6 ± 18.6	121.8 ± 17.2	119.6 ± 14.9	135.0 ± 17.9	4.0401	0.004
Kondisi TD 7 mnt 1	85.2 ± 11.2	82.4 ± 15.9	75.2 ± 12.0	81.4 ± 13.1	88.6 ± 15.6	2.6397	0.038
Kondisi TAR 7mnt 1	102.1 ± 10.0	99.2 ± 15.9	93.2 ± 11.4	96.3 ± 14.5	103.9 ± 13.8	2.9999	0.086
Kondisi LJ 7 mnt 1	91.8 ± 11.0	90.4 ± 12.0	89.0 ± 7.1	87.9 ± 4.6	91.7 ± 5.1	0.7699	0.547
Kondisi TS 7 mnt 3	126.7 ± 11.0	118.3 ± 16.3	113.1 ± 12.3	113.1 ± 11.7	127.9 ± 18.8	4.9945	0.001
Kondisi TD 7 mnt 3	78.6 ± 11.0	74.1 ± 11.2	72.0 ± 12.1	76.5 ± 11.7	82.2 ± 15.1	2.0600	0.092
Kondisi TAR 7mnt 3	94.8 ± 10.8	91.5 ± 11.0	86.6 ± 9.6	88.3 ± 13.1	96.8 ± 14.0	2.6219	0.039
Kondisi LJ 7 mnt 3	87.6 ± 11.7	87.2 ± 11.1	86.1 ± 6.4	86.4 ± 4.6	88.2 ± 4.2	0.2302	0.921
Kondisi TS 7 mnt 7	116.8 ± 11.9	116.5 ± 16.2	115.2 ± 19.2	110.9 ± 10.0	117.4 ± 12.4	0.6491	0.628
Kondisi TD 7 mnt 7	75.6 ± 12.1	74.6 ± 10.7	76.6 ± 16.2	73.0 ± 12.6	77.8 ± 9.4	0.4385	0.780
Kondisi TAR 7mnt 7	91.1 ± 10.6	89.2 ± 12.3	90.4 ± 16.0	86.3 ± 10.4	91.6 ± 11.5	0.5869	0.673
Kondisi LJ 7 mnt 7	84.8 ± 11.2	85.3 ± 8.5	84.9 ± 5.8	85.4 ± 4.8	86.4 ± 5.3	0.1376	0.968

Keterangan: Perhitungan Rerata Kardiovaskuler menggunakan ANOVA dengan kemaknaan  $p < 0,05$

- Kondisi 1 Sebelum Premedikasi
- Kondisi 2 Sesaat Sebelum Induksi
- Kondisi 3 Saat Reflek Bulu Mata negatif (-)
- Kondisi 4 Saat Laringoskopi
- Kondisi 5 Saat Intubasi
- Kondisi 6 Sesaat setelah intubasi
- Kondisi 7
  - menit 1 Satu menit sesudah intubasi
  - menit 3 Tiga menit sesudah intubasi
  - menit 7 Tujuh menit sesudah intubasi

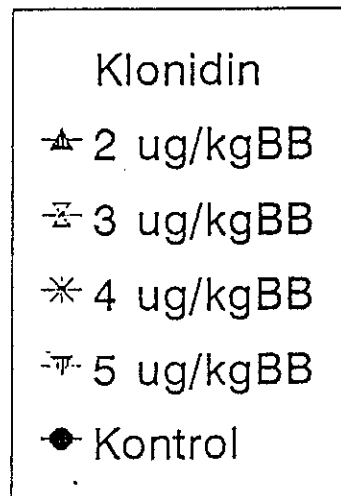
A : Klonidin 2 µg/kg BB  
 B : Klonidin 3 µg/kg BB  
 C : Klonidin 4 µg/kg BB  
 D : Klonidin 5 µg/kg BB  
 E : Kontrol.

**Gambar 1. GRAFIK TEKINAN DARAH SISTOL (mm Hg) DALAM BERBAGAI KONDISI**

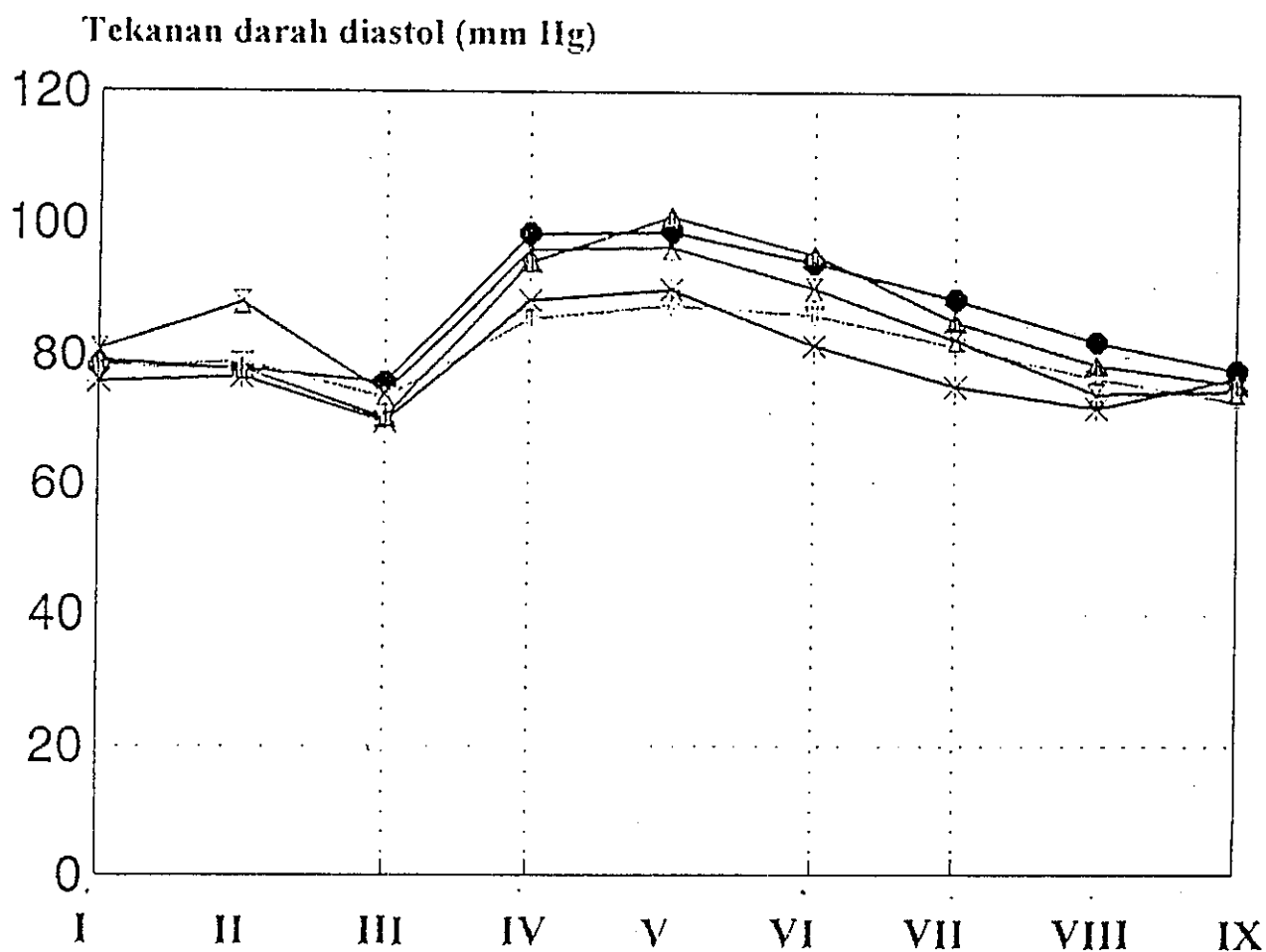


**Keterangan :**

- I. Pagi hari sebelum premedikasi
- II. Sesaat sebelum induksi
- III. Saat reflek bulu mata (-)
- IV. Saat laringoskopi
- V. Saat intubasi trakea
- VI. Sesaat setelah intubasi trakea
- VII. 1 menit sesudah intubasi
- VIII. 3 menit sesudah intubasi
- IX. 7 menit sesudah intubasi



**Gambar 2. GRAFIK TEKINAN DARAH DIASTOL (mm Hg) DALAM BERBAGAI KONDISI**



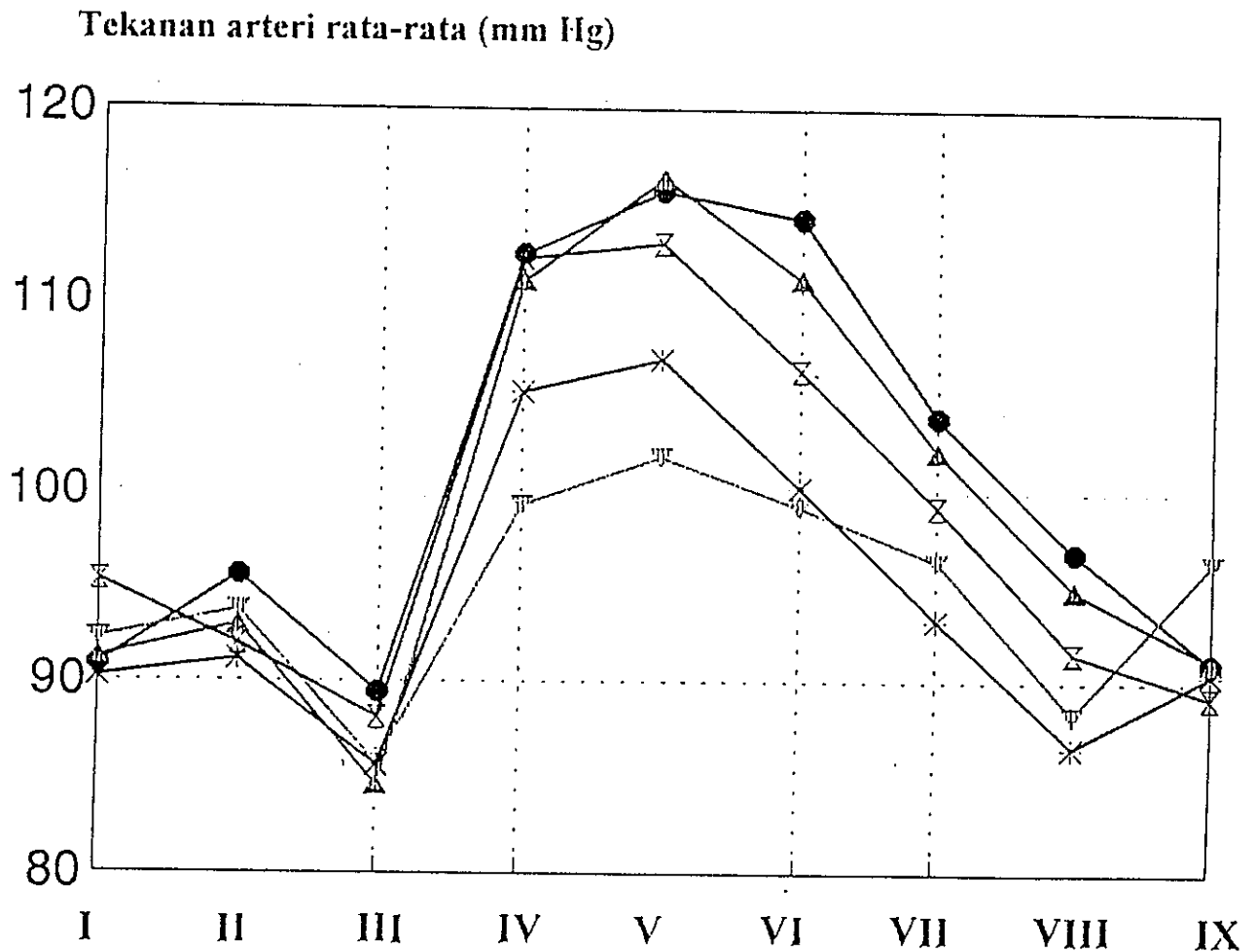
**Keterangan :**

- I. Pagi hari sebelum premedikasi
- II. Sesaat sebelum induksi
- III. Saat reflek bulu mata (-)
- IV. Saat laringoskopi
- V. Saat intubasi trakea
- VI. Sesaat setelah intubasi trakea
- VII. 1 menit sesudah intubasi
- VIII. 3 menit sesudah intubasi
- IX. 7menit sesudah intubasi

**Klonidin**

- ▲ 2 ug/kgBB
- ▢ 3 ug/kgBB
- ✱ 4 ug/kgBB
- ▽ 5 ug/kgBB
- Kontrol

**Gambar 3. GRAFIK TEKINAN ARTERI RATA-RATA (mm Hg) DALAM BERBAGAI KONDISI**



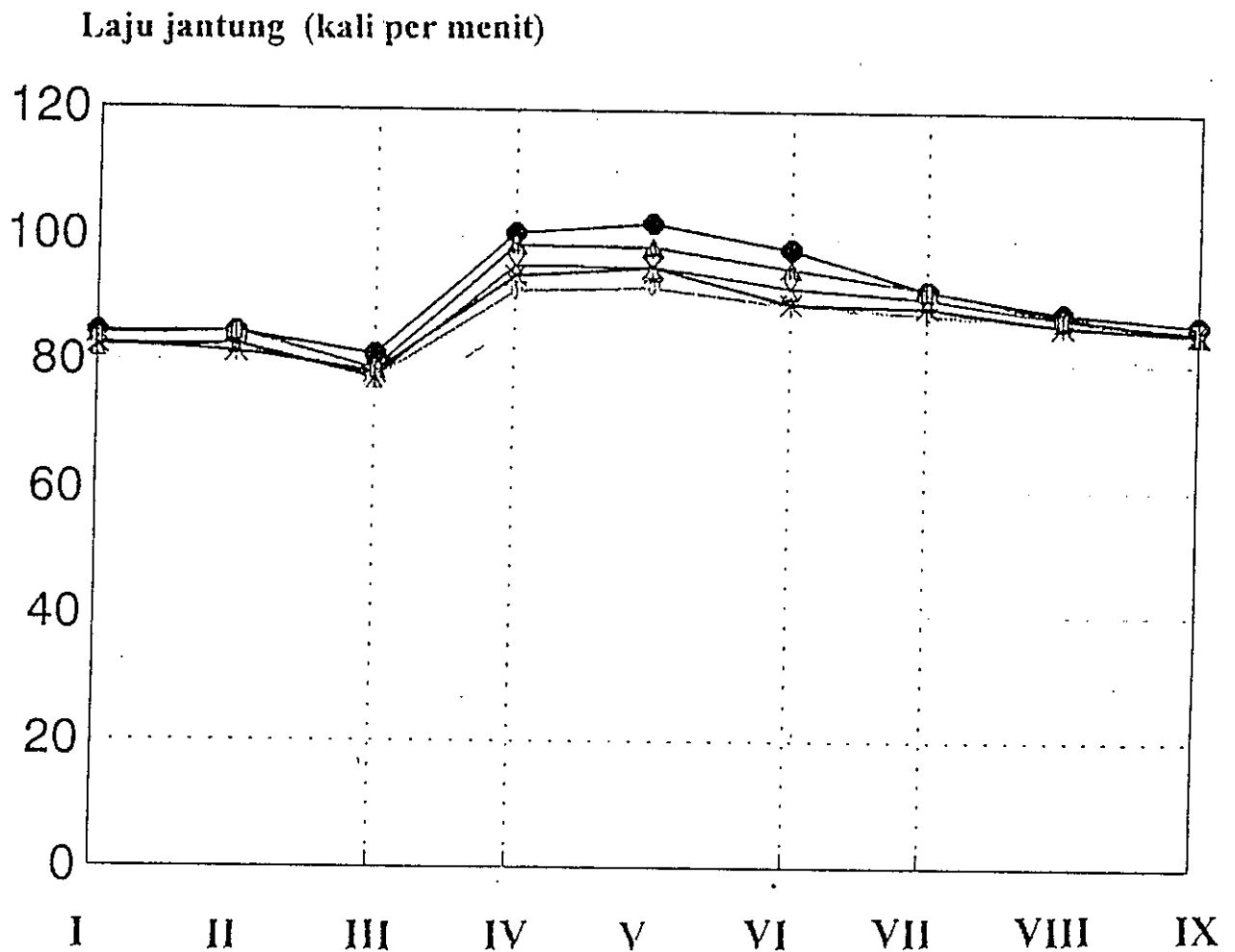
**Keterangan :**

- I. Pagi hari sebelum premedikasi
- II. Sesaat sebelum induksi
- III. Saat reflek bulu mata (-)
- IV. Saat laringoskopi
- V. Saat intubasi trakca
- VI. Sesaat setelah intubasi trakca
- VII. 1 menit sesudah intubasi
- VIII. 3 menit sesudah intubasi
- IX. 7 menit sesudah intubasi

**Klonidin**

- ▲ 2 ug/kgBB
- ▢ 3 ug/kgBB
- \* 4 ug/kgBB
- 5 ug/kgBB
- Kontrol

Gambar 4. GRAFIK LAJU JATUNG (kali per menit ) DALAM BERBAGAI KONDISI



Keterangan :

- I. Pagi hari sebelum premedikasi
- II. Sesaat sebelum induksi
- III. Saat reflek bulu mata (-)
- IV. Saat laringoskopi
- V. Saat intubasi trakea
- VI. Sesaat setelah intubasi trakea
- VII. 1 menit sesudah intubasi
- VIII. 3 menit sesudah intubasi
- IX. 7 menit sesudah intubasi

Klonidin

- ▲ 2 ug/kgBB
- ▣ 3 ug/kgBB
- ✱ 4 ug/kgBB
- ▢ 5 ug/kgBB
- Kontrol

**Tabel 4.** KENAIKAN RESPON KARDIOVASKULER (TEKANAN DARAH SISTOL/TS, DIASTOL/TD, TEKanan ARTERI RATA-RATA/TAR, DAN LAJU JANTUNG/LJ) DALAM PROSENTASE (%) TERHADAP LARINGOSKOPI INTUBASI PADA KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL.

Variabel (%)	Kelompok Perlakuan				Kontrol	Uji Beda	P
	A	B	C	D	E		
Respon Sistol saat							
• Laringoskopi	22.1 ± 12.7	17.6 ± 8.5	13.0 ± 6.4	7.8 ± 3.9	28.4 ± 10.9	9.9240	0.000
• Intubasi	29.2 ± 10.7	20.5 ± 10.2	14.9 ± 7.8	9.1 ± 4.9	27.7 ± 11.9	10.1195	0.000
Respon Diastol saat							
• Laringoskopi	19.5 ± 8.5	22.5 ± 10.1	18.5 ± 8.4	10.3 ± 5.8	25.5 ± 14.5	2.5867	0.041
• Intubasi	27.85 ± 10.9	23.2 ± 12.3	19.5 ± 9.0	13.0 ± 6.2	26.2 ± 14.9	2.1686	0.078
Respon TAR saat							
• Laringoskopi	19.5 ± 8.5	20.7 ± 8.0	17.9 ± 5.1	7.7 ± 3.8	26.7 ± 9.9	3.0004	0.012
• Intubasi	25.7 ± 10.9	20.2 ± 12.3	18.5 ± 9.0	9.0 ± 4.2	24.7 ± 14.9	2.1686	0.078
Respon LJ saat							
• Laringoskopi	15.6 ± 7.3	14.6 ± 6.5	13.9 ± 5.3	10.8 ± 6.1	18.3 ± 9.9	3.2500	0.015
• Intubasi	18.3 ± 9.7	14.2 ± 6.9	11.9 ± 5.0	11.5 ± 5.7	19.3 ± 11.8	3.5801	0.009

Keterangan : Perhitungan Rerata Kardiovaskuler menggunakan ANOVA dengan kemaknaan  $p < 0,05$

A : Klonidin 2 µg/kg BB

B : Klonidin 3 µg/kg BB

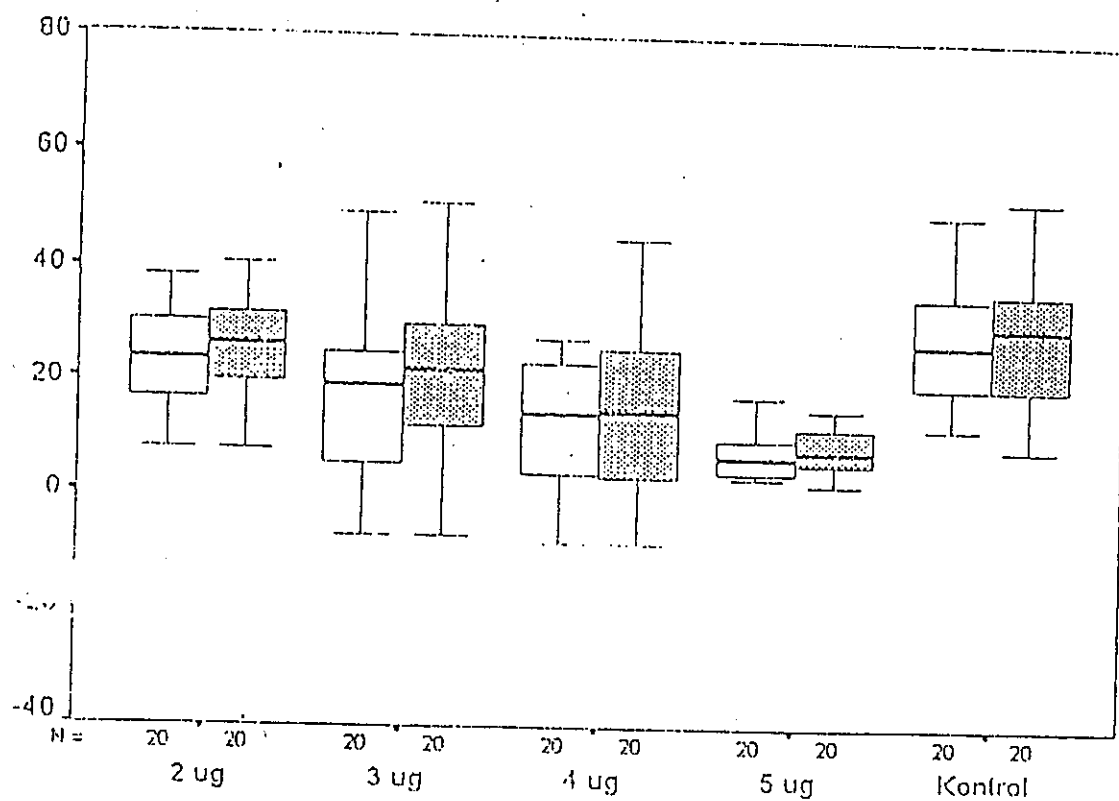
C : Klonidin 4 µg/kg BB

D : Klonidin 5 µg/kg BB

E : Kontrol.



**Gambar 5. GRAFIK KENAIKAN TEKANAN DARAH SISTOL (TS) DALAM PROSENTASE (%) PADA LARINGOSKOPI INTUBASI KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL**

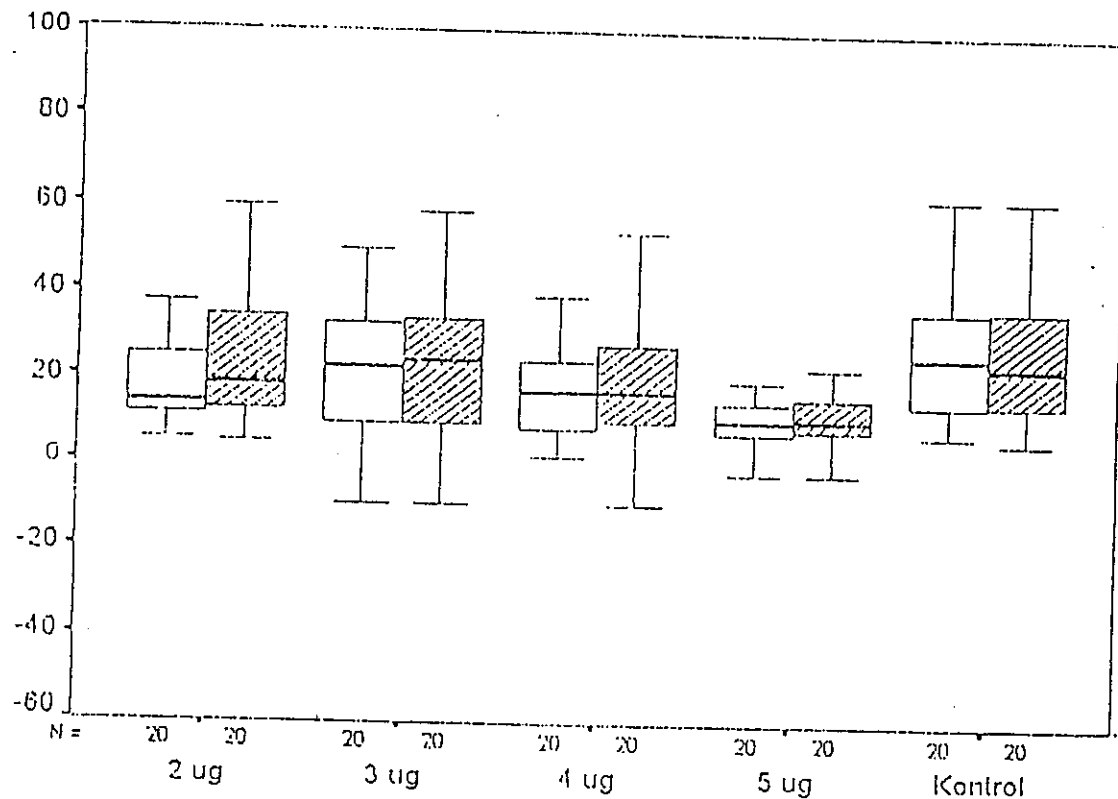


#### Premedikasi klonidin (per kg BB)

Keterangan :

- : Laringoskopi
- ▨ : Intubasi trakea
- ┤ : nilai terbesar yang diamati
- ┌ : persentase ke 75
- : median, jika median mendekati garis bawah kotak berarti data distribusi "Skewed" miring positif demikian sebaliknya.
- └ : persentase ke 25
- ├ : nilai terendah yang diamati

**Gambar 6. GRAFIK KENAIKAN TEKANAN DARAH DIASTOL (TD) DALAM PROSENTASE (%) PADA LARINGOSKOPI INTUBASI KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL**

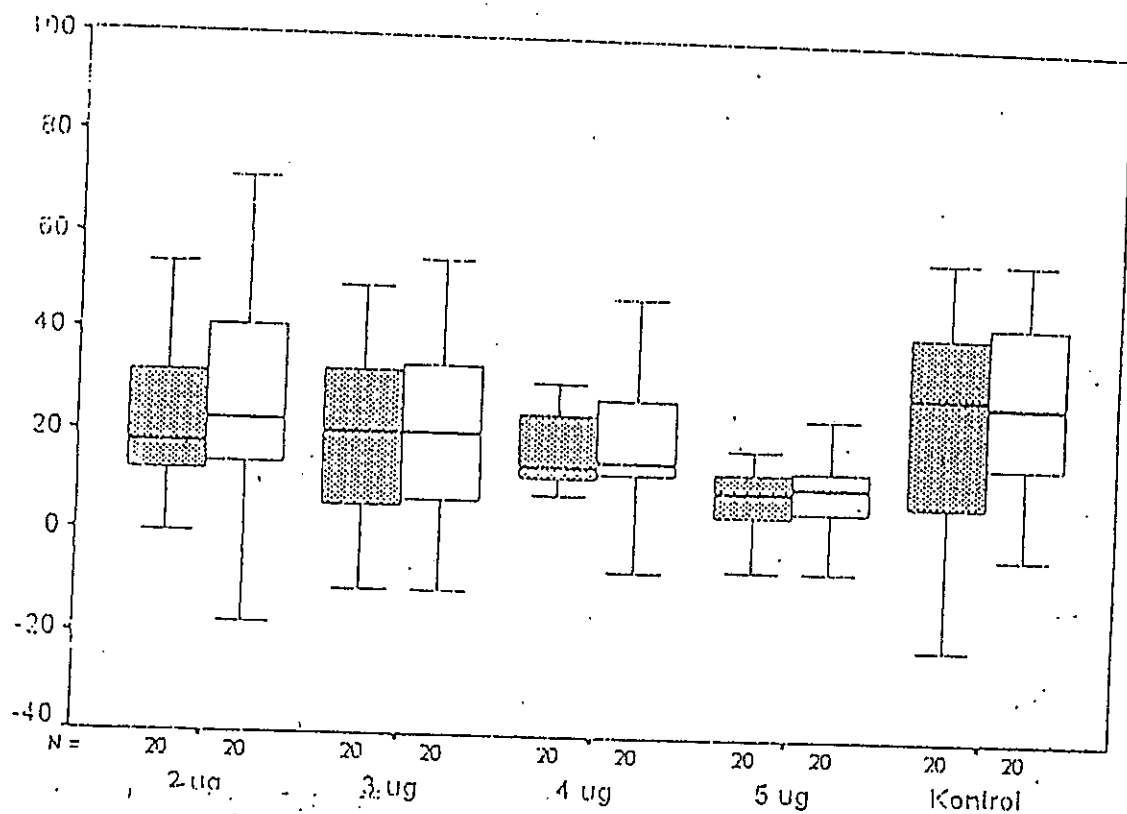


Premedikasi klonidin (per kg BB)

Keterangan :

- : Laringoskopi
- ▨ : Intubasi trakea
- ┐ : nilai terbesar yang diamati
- ┌ : persentase ke 75
- : median, jika median mendekati garis bawah kotak berarti data distribusi "Skewed" miring positif demikian sebaliknya.
- └ : persentase ke 25
- ┘ : nilai terendah yang diamati

**Gambar 7. GRAFIK KENAIKAN TEKANAN ARTERI RATA-RATA (TAR) DALAM PROSENTASE (%) PADA LARINGOSKOPI INTUBASI KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL**



**Premedikasi klonidin (per kg BB)**

Keterangan :

□ : Laringoskopi

▨ : Intubasi trakea

⊢ : nilai terbesar yang diamati

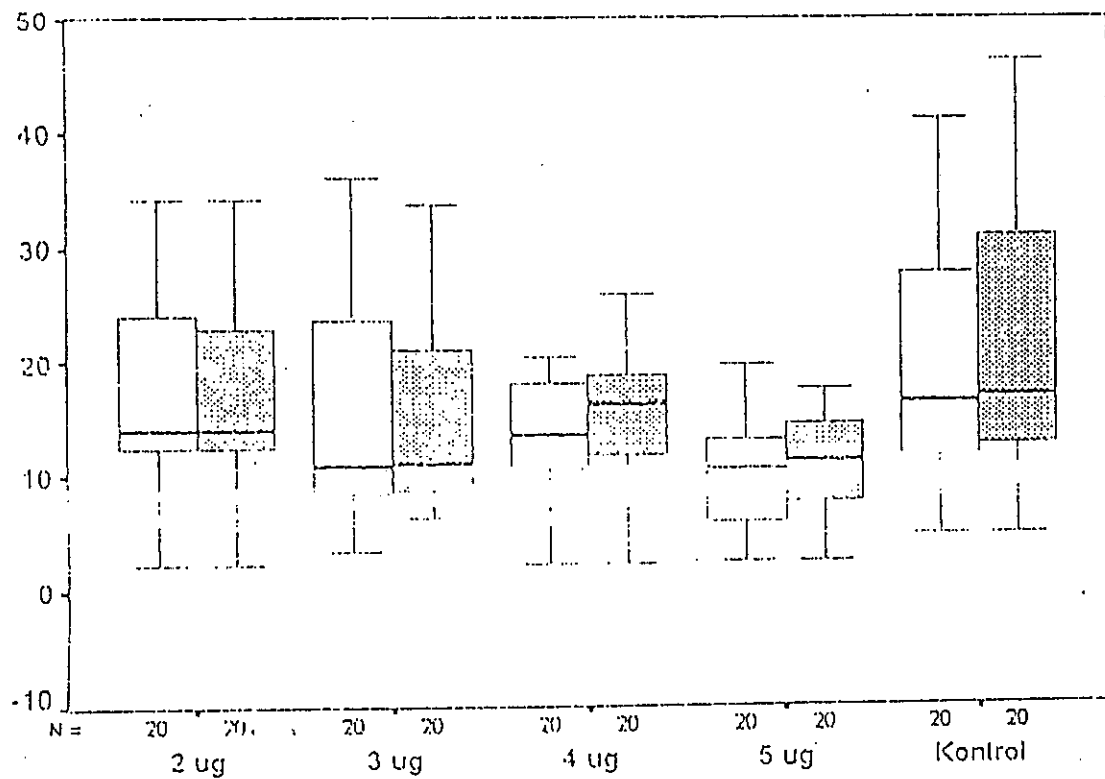
⌈ : persentase ke 75

— : median, jika median mendekati garis bawah kotak berarti data distribusi "Skewed" miring positif demikian sebaliknya.

⌋ : persentase ke 25

⊥ : nilai terendah yang diamati

**Gambar 8. GRAFIK KENAIKAN LAJU JANTUNG (LJ) DALAM PROSENTASE (%) PADA LARINGOSKOPI INTUBASI KELOMPOK PERLAKUAN DAN KONTROL**



Premedikasi klonidin (per kg BB)

Keterangan :

- : Laringoskopi
- ▨ : Intubasi trakca
- : nilai terbesar yang diamati
- : persentase ke 75
- : median, jika median mendekati garis bawah kotak berarti data distribusi "Skewed" miring positif demikian sebaliknya.
- : persentase ke 25
- : nilai terendah yang diamati

Pada jumlah operasi 100 penderita tersebar merata, sedangkan jumlah terbanyak pada eksisi biopsi 25% dan yang terkecil 1%.

Semua jumlah operasi tersebut menggunakan anestesi umum dengan fasilitas laringoskopi intubasi.

Kardiovaskuler (TS, TD, TAR, LJ) pada berbagai kondisi dari kelompok perlakuan dan kontrol dengan ANOVA adalah sebagai berikut (tabel 3).

**Kondisi I** yaitu kondisi sebelum premedikasi, disini  $TS_1$ ,  $TD_1$ ,  $TAR_1$ ,  $LJ_1$ , dari kelompok perlakuan A ( $2 \mu\text{g/kg BB}$ ), B ( $3 \mu\text{g/kg BB}$ ), C ( $4 \mu\text{g/kg BB}$ ), D ( $5 \mu\text{g/kg BB}$ ), dan kontrol E semuanya bersatu antara TS  $\{119,6 \pm 7,3 \text{ (D)} \& 121,8 \pm 6,9 \text{ (A)}\}$  mm Hg. TD  $\{77,8 \pm 8,2 \text{ (D)} \& 80,8 \pm 9,9 \text{ (B)}\}$  mm Hg. TAR  $\{90,8 \pm 9,5 \text{ (A)} \& 95,2 \pm 8,9 \text{ (B)}\}$  mmHg. LJ  $\{82,2 \pm 4,1 \text{ (B)} \& 84,5 \pm 5,7 \text{ (E)}\}$  x/menit. (tabel 3, gambar 1,2,3,4).

Secara statistik berbeda tidak bermakna, klinis juga berbeda tidak bermakna. Jadi respon kardiovaskuler berbeda tidak bermakna diantara kelompok dosis.

**Kondisi II** yaitu 90 menit setelah premedikasi, sesaat sebelum induksi. Tekanan darah sistol sebagai berikut A & B meningkat, C & E hampir sama, D menurun (tabel 4 dan lamp. 1)  $119,6 \pm 10,4$  mmHg menjadi  $116,9 \pm 14,6$  mmHg.

Tekanan darah diastol B meningkat, A,C,D,E mengelompok menjadi satu (gb. 2)

Secara statistik berbeda tidak bermakna.

Tekanan arteri rata-rata (TAR) (gambar 3)

E (Kontrol) lebih tinggi, kemudian  $5 \mu\text{g/kg BB}$  (D),  $2 \mu\text{g/kg BB}$  (A),  $3 \mu\text{g/kg BB}$  (B), dan  $4 \mu\text{g/kg BB}$  (C).

Secara statistik berbeda tidak bermakna, klinis tampak berbeda.

Laju jantung ( gambar 4 )

Kelompok perlakuan dan kontrol hampir sama

$\pm (82,2 \pm 4,1-84,5 \pm 5,7) — (81,4 \pm 3,5-84,7 \pm 5,9)$ . (tabel 3)

Secara statistik berbeda tidak bermakna kecuali C, tetapi secara klinis sudah terjadi penurunan laju jantung. Jadi disini sudah tampak penurunan respon kardiovaskuler pada kelompok perlakuan.

**Kondisi III** Saat induksi ditandai dengan reflek bulu mata negatif.

Respon kardiovaskuler TS, TD, TAR, LJ semuanya menurun hampir menjadi satu.

Tekanan darah sistol, berturut-turut sebagai berikut : C,A,B,E dan D, (tabel 4 )

Secara statistik semua berbeda bermakna kecuali C berbeda tidak bermakna.

Respon tekanan darah sistol pada kelompok perlakuan semua menurun.

Tekanan diastol sbb : E, B, D, A, C) (gambar 2)

Secara statistik semua berbeda bermakna kecuali E berbeda tidak bermakna.

Respon tekanan darah diastol pada kondisi ini semuanya sudah menurun.

Tekanan arteri rata-tata (gambar 3)

Berturut-turut E,B,D, C, A

Secara statistik berbeda bermakna, kecuali B. Respon TAR semua sudah menurun.

Laju jantung (gambar 4) E,A,C,B,D

Secara statistik berbeda bermakna, kecuali E. Respon laju jantung semuanya menurun.

**Kondisi IV** Saat Laringoskopi kardiovaskuler TS, TD, TAR, LJ semuanya meningkat tajam dari kondisi III antara  $7,8 \pm 3,9 \%$  sampai dengan  $(22,1 \pm 12,7) \%$  dari kondisi sebelum premedikasi (tabel 4)

Tekanan darah sistol sebagai berikut : E,A,B,C,dan D (gambar 1 &5)

Secara statistik semua berbeda bermakna. ( $P = 0,000$  ; tabel 3). TS meningkat tajam daripada kondisi III.

Tekanan darah diastol : E, B, A, C, D) (gambar 2 dan 6)

Secara statistik semua berbeda bermakna ( $p = 0,004$  ; tabel 3). TD meningkat tajam daripada kondisi III.

Tekanan arteri rata-rata, berturut-turut E,B,A,C,D (gambar 3 dan 7)

Secara statistik berbeda bermakna ( $p = 0,013$  ; tabel 3). TAR meningkat tajam daripada kondisi III.

Laju jantung (gambar 4. ) E, A, B, C, D (gambar 4 dan 8)

Secara statistik berbeda bermakna ( $p = 0,003$  ; tabel 3). LJ meningkat tajam daripada kondisi III. Kesimpulan respon kardiovaskuler semua meningkat tajam daripada kondisi III.

#### **Kondisi V** Saat intubasi.

Saat intubasi, kardiovaskuler (TS, TD, TAR, LJ) meningkat sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kenaikan kondisi IV saat Laringoskopi.

Tekanan sistol, E,A,B, C dan D, (gambar 1 & 5)

Secara statistik berbeda bermakna pada D ( $p = 0,000$  ; tabel 3), sedangkan lainnya berbeda tidak bermakna. TS meningkat sedikit daripada kondisi IV (laringoskopi).

Tekanan diastol : A, E, B, C, D (Gambar 2 dan 6)

Secara statistik semua berbeda tidak bermakna ( $p = 0,05$  ; lampiran 1). TD meningkat sedikit daripada kondisi IV.

Tekanan arteri rata-rata, berturut-turut A,E, B, C, D (Gambar 3 dan 7)

Secara statistik berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$  ; lampiran 1). TAR meningkat sedikit daripada kondisi IV.

Laju jantung (Gambar 4 dan 8) E, A, B, C, D

Secara statistik berbeda tidak bermakna ( $p > 0,05$  ; lampiran 1 ). LJ meningkat sedikit daripada kondisi IV. Kesimpulan repon kardiovaskuler meningkat sedikit lebih tinggi dibandingkan dengan kenaikan kondisi IV.

#### **Kondisi VI Sesaat setelah intubasi**

Kardiovaskuler TS, TD, TAR, LJ, berangsur-angsur menurun

(Gambar 1) A, E,B, C dan D.

Secara statistik A,E,B,D berbeda bermakna, C berbeda tidak bermakna. Respon TS lebih rendah daripada TS kondisi V.

Tekanan darah diastol : A, E, B, D, C (gambar 2 )

Secara statistik B dan D berbeda tidak bermakna. TD semua menurun daripada kondisi V.

Tekanan arteri rata-rata, berturut-turut A,E, B, C, D

Semua uji statistik berbeda tidak bermakna. TAR semua menurun daripada kondisi V.

Laju jantung (tabel 7) E, A, B, C, D



Secara statistik berbeda bermakna. LJ semuanya menurun daripada kondisi V. Respon kardiovaskuler berangsur-angsur menurun dibanding kondisi V.

**Kondisi VII** Pada kondisi ini di mana terbagi 1 menit setelah intubasi 3 menit setelah intubasi, dan 7 menit setelah intubasi. Pada TS/TD menit pertama statistik berbeda bermakna ( $p = 0,04$ ,  $p = 0.038$  Tabel 3.), menit ketiga TS/TAR berbeda bermakna ( $p = 0,01$ ,  $p = 0.039$  Tabel 3.), sedangkan lainnya berbeda tidak bermakna.

Pada menit ke tujuh setelah intubasi kardiovaskuler berbeda tidak bermakna, (Tabel 3) dan penurunan ini sudah mendekati posisi semula seperti sebelum premedikasi.

Tidak didapatkan efek samping pada penelitian ini seperti hipertensi, hipotensi, takikardi  $> 30\%$  dari sebelum premedikasi, dan bradikardi  $< 50$  kali per menit.

## BAB VI

### PEMBAHASAN

Pada karakteristik demografis dan klinis (tabel 1) tampak uji statistik umur ( $p = 0,980$ ), berat badan ( $p = 0,270$ ), jenis kelamin ( $p = 0,473$ ), ASA ( $p = 0,143$ ) dan jumlah operasi (tabel 2) distribusi tersebar merata. Hal ini berarti berbeda tidak bermakna, sehingga respon kardiovaskuler (TS, TD, TAR, LJ) dipengaruhi oleh intervensi beberapa kondisi perlakuan.

Pada kondisi I yaitu kondisi sebelum premedikasi, semua kelompok perlakuan dan kontrol masih bersatu antara TS  $\{119,6 \pm 7,3 \text{ (D)} \& 121,8 \pm 6,9 \text{ (A)}\}$  mm Hg. TD  $\{77,8 \pm 8,2 \text{ (D)} \& 80,8 \pm 9,9 \text{ (B)}\}$  mm Hg. TAR  $\{90,8 \pm 9,5 \text{ (A)} \& 95,2 \pm 8,9 \text{ (B)}\}$  mmHg. LJ  $\{82,2 \pm 4,1 \text{ (B)} \& 84,5 \pm 5,7 \text{ (E)}\}$  x/menit. (tabel 3, tabel 4,5,6,7). Jadi respon kardiovaskuler (TS,TD,TAR,LJ) berbeda tidak bermakna diantara kelompok dosis baik secara statistik maupun klinis.

Pada kondisi II, 90 menit setelah premedikasi tepatnya sesaat sebelum induksi tekanan darah sistol A (  $2 \mu\text{g/kgBB}$ ) dan B (  $3 \mu\text{g/kgBB}$ ) tampak meningkat ( A  $p = 0,05$  tidak berbeda bermakna, B  $p = 0,008$  berbeda bermakna). Kemudian C (  $4 \mu\text{g/kgBB}$ ) hampir sama dengan E (kontrol) serta D (  $5 \mu\text{g/kgBB}$ ) menurun,  $TS_1 - TS_2$   $(119,6 \pm 10,4) - (116,9 \pm 14,6)$   $p = 0,240$  secara statistik berbeda tidak bermakna tetapi klinis sudah tampak bedanya. Pada kondisi II tekanan darah malah meningkat sedikit dibanding pada kondisi I (kecuali dosis  $5 \mu\text{g/kgBB}$ ) hal ini dimungkinkan karena stress operasi masih tampak. Adapun stress

operasi dan anestesi dapat meningkatkan hormon katekolamin, kortisol, ADH, renin, dan endofin. Secara tidak langsung dapat mempengaruhi hemodinamik kardiovaskuler sehingga terjadi kenaikan tekanan darah dan laju jantung, karena meningkatnya tonus simpatikus (30). Dosis 5  $\mu\text{g/kgBB}$  sudah tampak kerja obat terhadap penurunan tekanan darah terutama tekanan darah sistol, akibat pengaruh klonidin pada pusat pengatur (set point) kardiovaskuler di susunan syaraf pusat, khususnya mempengaruhi reflek baroreseptor sehingga tonus simpatis menurun dan tonus para simpatis meningkat (4,30). Demikian menurut Nishina K dkk, (34) klonidin mempunyai efek sedasi lebih baik daripada diazepam. Tekanan darah diastol hampir semua dosis tidak banyak berubah, dosis 3  $\mu\text{g/kgBB}$  masih meningkat ( $80,8 \pm 9,9$ ) - ( $88,0 \pm 17,0$ )  $p = 0,05$  (Tabel 3). Secara statistik maupun klinis berbeda tidak bermakna. Respon kardiovaskuler sudah tampak menurun pada kelompok perlakuan terutama dosis 5  $\mu\text{g/kgBB}$ .

Pada kondisi III yaitu saat dilakukan induksi dengan pentotal 5 mg/KgBB sampai dengan reflek bulu mata negatif disini tekanan darah (TS,TD,TAR,LJ) semuanya menurun. (Tabel 4) TS berturut-turut adalah C,A,B,E,D. C 4  $\mu\text{g/kgBB}$  lebih tinggi daripada kelompok lain, tetapi tidak bermakna ( $p = 0,568$ ) TD (Gambar 2) berturut-turut kelompok kontrol (E) kemudian A,B,C,D. Laju jantung (Gambar : 3) E, A, B, C,D menggerombol menjadi satu, antara ( $77,1 \pm 3,8$ ) sampai dengan ( $78,7 \pm 6,7$ ) x /menit . (Tabel 3). Kontrol (E) ( $81,1 \pm 7,7$ ) x/menit. Penurunan tekanan darah dikarenakan klonidin sudah mulai bekerja dan dipengaruhi juga oleh

kerja pentotal. Peneliti Nishina K. menyatakan klonidin mempunyai efek anxiolytic, sedasi, dan hemodinamik stabil (35). Klonidin tampak jelas menghasilkan sedasi dan anestesi-sparing efek oleh rangsangan pada lokasi sentral  $\alpha_2$  adrenoseptore (36). Pada Normovolemik, pentotal 5 mg/Kg BB i.v. akan menurunkan 10 - 20 mm Hg tekanan darah dan sebagai kompensasinya laju jantung meningkat 15-20 x/menit. Pada pemberian pentotal lambat, laju jantung naik 12 x/menit (37), bahkan dosis pentotal untuk induksi bisa turun ( $5.5 \pm 0.3$ ), sedangkan dengan klonidin 1,250  $\mu\text{g/kgBB}$  3 pentotal turun. ( $5.5 \pm 0.23$ ) - ( $3.9 \pm 0.12$ ) mg KgBB dengan klonidin 1, 250  $\mu\text{g/kgBB}$  i.v (4), tetapi peneliti lain dosis induksi pentotal tidak berbeda antara premedikasi klonidin dan tanpa klonidin (38). Respon kardiovaskuler semuanya menurun.

Pada waktu laringoskopi respon kardiovaskuler TS, TD, TAR, LJ semua meningkat tajam ( tabel 4 ).

TS/TD

A ( 2 $\mu\text{g/kg BB}$ ) naik ( $22,1 \pm 12,7$ )/ ( $19,5 \pm 8,5$ ) %,

B ( 3 $\mu\text{g/kg BB}$ ) naik ( $17,6 \pm 8,5$ )/ ( $22,5 \pm 10,1$ ) %,

C ( 4 $\mu\text{g/kg BB}$ ) naik ( $13,0 \pm 6,4$ )/ ( $18,5 \pm 8,4$ ) %,

D ( 5 $\mu\text{g/kg BB}$ ) naik ( $7,8 \pm 3,9$ )/ ( $9,1 \pm 4,9$ ) %,

E ( Kontrol ) naik ( $28,4 \pm 10,9$ )/ ( $25,5 \pm 14,5$ ) %.

TAR A naik ( $19,5 \pm 8,5$ ), B ( $20,7 \pm 8,0$ ) %, C ( $17,9 \pm 5,1$ ) %, D ( $7,7 \pm 3,8$ ) %, E ( $26,7 \pm 9,9$ ) %.

LJ A naik ( $15,6 \pm 7,3$ ) %, B ( $14,6 \pm 6,5$ ) %, C ( $13,9 \pm 5,3$ ) %, D ( $10,8 \pm 6,1$ ) %, E ( $18,3 \pm 9,9$ ) %.

Intubasi :

TS/TD

A ( 2 $\mu$ g/kg BB) naik (29,2  $\pm$  10,7)% / (27,85  $\pm$  10,9) %,

B ( 3 $\mu$ g/kg BB) naik (20,5  $\pm$  10,2)% / (23,2  $\pm$  12,3) %,

C ( 4 $\mu$ g/kg BB) naik (14,9  $\pm$  7,8)% / (19,5  $\pm$  9,0) %,

D ( 5 $\mu$ g/kg BB) naik (9,1  $\pm$  4,9)% / (13,0  $\pm$  6,2) %,

E (Kontrol ) naik (29,7  $\pm$  11,9)% / (26,2  $\pm$  14,9) %.

TAR A naik (25,7  $\pm$  10,9)%, B (20,2  $\pm$  12,3) %, C (18,5  $\pm$  9,0) %, D (9,0  $\pm$  4,2)%,

E (24,7  $\pm$  14,9)%.

LJ A naik (18,3  $\pm$  9,7) %, B (14,2  $\pm$  6,9)%, C (11,9  $\pm$  5,0)%, D(11,5  $\pm$  5,7)%, E

(19,3  $\pm$  11,8)%.

Pada saat laringoskopi intubasi tampak meningkat tajam daripada kondisi III (bisa dilihat gambar 2 dan tabel 4, gambar 5, 6, 7, 8). Dari gambaran tersebut diatas respon kardiovaskuler terhadap laringoskopi intubasi sebagai berikut : paling tinggi kelompok kontrol E (28,4  $\pm$  10,9)% / (25,5  $\pm$  14,5) %. kemudian berturut-turut menurun A, B, C, dan terendah adalah D (7,8  $\pm$  3,9)%/ (9,1  $\pm$  4,9) %, TAR dan LJ sama-sama menurun berturut-turut E, A, B, C, D. Respon kardiovaskuler pada laringoskopi meningkat tajam daripada kondisi III (induksi). Demikian pada kondisi intubasi respon kardiovaskuler meningkat sedikit lebih tinggi daripada kondisi laringoskopi. Hal ini menunjukkan bahwa klonidin D (5  $\mu$ g/KgBB) adalah yang paling efektif terhadap kenaikan kardiovaskuler (TS,TD,TAR,LJ) pada laringoskopi intubasi, bahkan peneliti Mikawa K. menyatakan klonidin pada dosis 4  $\mu$ g/kg BB sudah efektif pada operasi anak (39). Peningkatan respon kardiovaskuler terhadap laringoskopi intubasi dikarenakan peningkatan yang bermakna dari

konsentrasi noradrenalin dalam plasma akibat rangsangan simpatoadrenal. Rangsangan pada akhir saraf vagus dan trigeminus menyebabkan peningkatan tekanan darah arterial, frekuensi laju jantung dan disritmia walaupun tanpa disertai hipoksia dan hiperkapnea serta batuk (3). Seperti halnya waktu intubasi sebanding dengan laringoskopi. Sesaat setelah laringoskopi mulai turun semuanya baik TS, TD, TAR, LJ  $p < 0,05$ , demikian pula pada kondisi 7 satu menit sampai dengan 7 menit sesudah intubasi semua kelompok dosis menurun hampir sama dengan kondisi sebelum premedikasi, hanya pada TS, TD menit pertama dan TS menit pertama masih berbeda bermakna (tabel 3).

Patofisiologi respon kardiovaskuler TS, TD, TAR, LJ pada pemberian klonidin adalah sebagai berikut:

Klonidin sebagai  $\alpha_2$  adrenoseptor agonis merupakan obat anti hipertensi yang menurunkan aktivasi simpatis secara sentral dan akan menurunkan tekanan darah dan denyut jantung, menyebabkan stabilnya kardiovaskuler pada periode laringoskopi intubasi. Telah diketahui pula kadar katekolamin darah akan meningkat pada saat laringoskopi intubasi, hal ini akan bisa dikurangi dengan pemberian klonidin yang akan mengurangi pengaruh simpatis (3).

Klonidin bisa menyebabkan penurunan tonus simpatis perifer dan meningkatkan reflek vagal sehingga terjadi bradikardi. Secara perifer rangsangan presinap  $\alpha$  adrenoseptor untuk meminimalkan pengeluaran norepineprin dari akhiran saraf ke vaskuler dan mengurangi tonus simpatis perifer ke jantung (8). Gejala kardiovaskuler menurun 45% sehingga kardiovaskuler stabil (9, 19).

Sesuai penelitian Satoto D bahwa pemberian premedikasi klonidin tidak menghilangkan sama sekali peningkatan tekanan darah dan laju jantung pada laringoskopi intubasi (3). Pada penelitian ini kenaikan tekanan darah TS/TD 7,78 - 9,11% / 10,00 - 12,6% serta laju jantung naik 10,65 - 11,20%.

Sesuai dengan penelitian Mikawa K, dkk (18) premedikasi klonidin 4 µg/kg BB peroral menurunkan tekanan darah dan laju jantung lebih baik daripada 2 µg/kg BB. Di penelitian ini tampak dosis klonidin 4 µg/kg BB TS/TD naik  $13,0 \pm 6,4\%$  /  $18,5 \pm 8,4\%$  laju jantung 13,10 naik sampai 15,25, yang 2 µg/kg BB naik 21,9- 26,7 % /  $18,8 - 19,31\%$  sedangkan LJ 17,5 - 17,26%.

Menurut Englemen dkk. (20) premedikasi klonidin 5 µg/kg BB per oral tekanan darah turun 151 - 129/75 - 65 mmHg dan LJ 116 - 99 kali per menit. Pada penelitian ini TS tekanan darah  $128,9 \pm 8,3 - 119,6 \pm 7,3$  /  $85,6 \pm 8,4 - 77,8 \pm 8,2$  mmHg dan LJ  $91,4 \pm 4,2 - 82,6 \pm 3,7$  kali per menit.

Penelitian Englemen tekanan darah perubahannya relatif lebih tinggi daripada penelitian ini karena pada penelitian Englemen pada operasi jantung (Baypass a. Coronaria dengan ASA > tinggi), pada penelitian ischemia dengan klonidin takikardi bisa turun selama operasi, dan 5 jam setelah operasi laju jantung tidak berbeda dengan penderita bukan ischemia, baru kemudian laju jantung cenderung turun lebih besar. (40)

Efek samping tidak didapatkan pada penelitian ini. Pada penelitian Filos (23) pada umur 65 - 82 tahun ASA I - III terjadi bradikardi < 55 kali per menit 10 orang (50%). Pada penelitian ini umur penderita 16 - 60 tahun. ASA I - II serta

sebelumnya mendapat sulfas atropin 0,01 mg/kg BB. Pada penelitian Satoto efek samping pada pemberian klonidin 0,625 µg/kg BB dan 1,250 µg/kg BB i.v. terjadi hipotensi 2 dari 19 penderita pada dosis 0,625 µg/kg BB dan 4 dari 21 pada pemberian 1,250 µg/kg BB.(3) Pada penelitian ini ternyata tidak terjadi, kemungkinan karena teknik pemberiannya yaitu secara oral bukan secara intravena.



## BAB VII

### KESIMPULAN

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa premedikasi klonidin 5 $\mu$ g/kg BB per oral adalah yang paling efektif terhadap respon kardiovaskuler (TS, TD, TAR, LJ) pada laringoskopi intubasi kemudian diikuti 4 $\mu$ g/kgBB, 3 $\mu$ g/kgBB dan 2 $\mu$ g/kgBB. Pada premedikasi klonidin 5  $\mu$ g/kg BB saat dilakukan laringoskopi intubasi terjadi kenaikan TS  $7,8 \pm 3,9 \%$  /  $9,1 \pm 4,9 \%$ , TD  $9,1 \pm 4,9 \%$  /  $13,0 \pm 6,2 \%$  TAR  $7,8 \pm 3,9 \%$  /  $9,1 \pm 4,9 \%$ , LJ naik  $10,8 \pm 6,1 \%$  /  $11,5 \pm 5,7\%$ .

Pada premedikasi klonidin tidak menghilangkan sama sekali respon kardiovaskuler saat dilakukan laringoskopi intubasi.

## **BAB VIII**

### **SARAN**

1. Bertitik tolak dari respon kardiovaskuler (TS,TD,TAR,LJ) pada laringoskopi intubasi, maka klonidin 5  $\mu\text{g/Kg}$  BB bisa digunakan sebagai alternatif premedikasi apabila tidak ada obat anestesi yang memadai, seperti obat premedikasi midazolam, petidin, droperidol, dan narkotika.
2. Perlu penelitian lebih lanjut tentang premedikasi klonidin > 5  $\mu\text{g/kg}$  BB terhadap respon kardiovaskuler pada orang dengan tekanan darah normal.

## **BAB IX**

### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Snow JC. Accidents complications and sequelae of anaesthesia. Manual of anaesthesia. Tokyo : Igaku Shoin Ltd, 1977 : 318 -59.
2. Morgan GE, Mikhail CNW. Complication of laryngoscopy and intubation. Clinical Anesthesiology. 1<sup>st</sup> ed. New Jerrey: Lange Medical Book, 1992: 61-3.
3. Satoto D, Wayan CNW. Perbandingan tanggapan kardiovaskuler pada pemberian klonidin intra vena dosis 0,625 mikrogram/kg dan 1,250 mikrogram/kg saat laringoskopi dan intubasi. Penelitian FKUI Jakarta.
4. Muljono I, Ngurah G. Perbandingan tanggapan kardiovaskuler pada pemberian klonidin dan lidokain intra vena saat laringoskopi dan intubasi. Penelitian FKUI Jakarta.
5. Katoh T, Ikeda K. The effect of clonidine on sevoflurane requirement for anaesthesia and hypnosis. Anaesthesia 1997; 52: 377-81.
6. Byron, Bloor, Flacke. Reduction in halothane anesthetic requirement by clonidine, an alpha-adrenegic agonist. Aneth Analg 1982;61:741-5.
7. Quintin L, Bouilloc X, Butin E et al. Clonidine for major vascular surgery in hypertensive patients a double-blind controlled randomized study. Anesth Analg 1996; 83: 687 - 95.

8. Ghignone M, Calvillo O, Quintin L. Anesthesia and hypertension the effect of clonidine on perioperative haemodynamics and isoflurane requirement. *Anesthesiology* 1987;67:3-10.
9. Ghignone M, Quintin L, Duke PC., Kehler CH, Calvillo O. Effects of Clonidine on narcotic requirement and hemodynamic response during induction of fentanyl anaesthesia and endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64:36-42.
10. Flake JW, Bloor BC, Flake WE et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patients undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987; 67: 11 -19.
11. Mjahed K, Harrae N, Hamdani M, Amraoui M, Benaguida M. Lidocaine - clonidine retrobulbar block for cataract surgery in the elderly. *Reg. Anesth* 1996; 21: 569-75.
12. Takahashi H, Nishikawa T, Mizutani T, Handa F. Oral clonidine premedication decrease energy expenditure in human volunteers. *Can J Anaesth* 1997; 44: 268-72.
13. Taittonen MT, Kirvela OA, Aantaa R, Kanto JH. Effect of clonidine and dexmedetomidine premedication on perioperative oxygen consumption and haemodynamic state. *Br J Anaesth* 1997; 78: 400-6
14. Meakin G, Dingwall AE, Addison GM. Effect of fasting and oral premedication on the pH and volume of gastric aspirate in children. *Br J Anaesth* 1987; 59: 678-82.

15. Nishina K, Mikawa K, Obara H. Oral clonidine premedication does not affect preoperative gastric fluid pH and volume in children [letter]. *Anesth Analg* 1995; 80: 1065-6.
16. Mikawa K, Nishina K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication reduces postoperative pain in children. *Anesth Analg* 1996; 82: 225-30.
17. Goyagi T, Nishikawa T. Oral clonidine premedication enhances the quality of postoperative analgesia by intrathecal morphine. *Anesth Analg* 1996; 82: 1192-6.
18. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yako H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79: 926-31.
19. Ghinone M, Noe C, Calvilo O, Quintin. Anesthesia for ophthalmic surgery in elderly the effects of clonidine on intraocular pressure perioperative hemodynamics and anesthetic requirement. *Anesthesiology* 1988; 68: 707-716
20. Englemen E, Lipsye M, Gilbert E, et al. Effect of clonidine on anaesthetic drug requirements and haemodynamic response during aortic surgery. *Anesthesiology* 1989; 71: 178-87.
21. Inomata S, Nishikawa T, Kiwara S, Akiyoshi Y. Enhancement of pressor response to intravenous phenylephrine following oral clonidine medication in awake and anaesthetized patients. *Can J Anaesth* 1995; 42: 119-25.
22. Tanaka M, Nishikawa T. Oral clonidine premedication attenuates the hypertensive response to ketamine. *Br J Anaesth* 1994; 73: 758-62

23. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. Oral clonidine premedication blunt the heart rate response to intravenous atropine in awake children. *Anesthesiology* 1995; 82: 1126-30.
24. Filos KS, Patroni O, Goudas LC, Bosas O, Kassaras A, Gartaganis S. A dose-response study of orally administered clonidine as premedication in the elderly evaluating hemodynamic safety. *Anesth Analg* 1993 ; 77 :1185 - 92.
25. Snow JC. Preanesthesia medication. *Manual of anesthesia* 2<sup>nd</sup> ed. Boston : Little Brown and company, 1982 : 11-9.
26. Atkinson RS, Rushman GB, Lee JA. A synopsis of anaesthesia 10<sup>th</sup> ed. PG Publishing Pte Ltd, 1988 : 118-41.
27. Riozen MF, Lichtor JL. Preoperative assessment and premedication for adults In Davidson C, Wylie. *A Practice of Anaesthesia*. 6<sup>th</sup> edition. London: Edward Arnold, 1995 : 601-18.
28. Lichtor JL. Psychological Preparation and Preoperative Medication. In Miller RD, ed. *Anesthesia*. 3<sup>rd</sup> ed. New York : Churchill Livingstone, 1990 : 895-922.
29. Blaschke TF, Rudd P. Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension. In : Gilman's G. *Pharmacological Basis of Therapeutics* 7<sup>th</sup> edition. New York : Macmillan publishing company, 1985 : 784- 802.
30. Thaib MR. Penggunaan klonidin dalam klinik anestesi. *Bagian anesthesiologi FKUI/RSCM Jakarta* 1994; 2-10.
31. Stoelting RK. *Parmachology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia : JB Lippincott company, 1987 : 294-305.

32. Darmansjah I. Antihipertensi dalam Farmakologi dan terapi edisi 2. Bagian Farmakologi FKUI Jakarta 1980. halm: 242 - 57.
33. Abdurrohman IP, Lestariningsih. Terapi Hipertensi. Majalah Kedokteran Universitas Kedokteran Diponegoro Semarang 1993;vol 28. No. 4, Halm : 345 55.
34. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Obara H. The efficacy of Clonidine for reducing perioperative haemodynamic changes and volatile anaesthetic requirements in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40 : 746 - 51.
35. Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Takao Y, Obara H. Clonidine decrease the dose of thiamylal required to induce anesthesia in children. *Anesth Analg* 1994; 79 : 766 - 8.
36. Striobel HW, Koenigs D, Heil T. The role of clonidine in anesthesia. *Anesthesia* 1993; 42 : 131-41.
37. Stoelting RK. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia : JB Lippincott Company, 1987 : 102-16
38. Traill R, Gillies R. Clonidine premedication for craniotomy effects on blood pressure and thiopentone dosage. *J neurosurgery-anesthesiology* 1993; 5 :171-7.
39. Mikawa K, Maekawa N, Nishina K, Takao Y, Yaku H, Obara H. Efficacy of oral clonidine premedication in children. *Anesthesiology* 1993; 79 : 926 - 31.
40. Ellish JE, Drijver G, Pedlow S, et al. Premedication with oral and transdermal clonidine provide safe and efficacious post operative sympatholysis. *Anesth Analg* 1994; 79 : 1133-40.